EXPOSÉ

DES

TRAVAUX SCIENTIFIQUES

DU

Docteur Ch. BOUCHARD

PROFESSEUR A LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS



PARIS

IMPRIMERIE PILLET ET DUMOULIN

5, RUE DES GRANDS-AUGUSTINS, 5

1886

EXPOSÉ
DES
TRAVAUX SCIENTIFIQUES
DE
M. Ch. BOUCHARD

INDICATIONS BIBLIOGRAPHIQUES

Etudes expérimentales sur l'identité de l'herpès circiné et de l'herpès tonsurant. 1860. (Extr. de la *Gaz. méd. de Lyon.*)

La pellagre observée à Lyon. 1861. (Extr. de la *Gaz. méd. de Lyon.*)

Recherches nouvelles sur la pellagre, 1 vol. 1862. (Reproduit en partie dans les *Mém. de la Soc. imp. de méd. de Lyon.*)

Des lésions anatomiques de l'ataxie locomotrice progressive et de ses rapports avec d'autres maladies peu connues de la moelle épinière. 1864. (Extr. des trav. du Congr. méd. de Lyon.)

Des dégénérations secondaires de la moelle épinière. 1866. (Extr. des *Arch. gén. de méd.*)

Douleurs fulgurantes de l'ataxie sans incoordination des mouvements, sclérose commençante des cordons postérieurs de la moelle épinière, par MM. J. Charcot et Ch. Bouchard. (Extr. de la *Soc. de Biolog.*, 1866.)

Sur les variations de la température centrale qui s'observent dans certaines affections convulsives et sur la distinction qui doit être établie à ce point de vue entre les convulsions toniques et les convulsions cloniques, par MM. J. Charcot et Ch. Bouchard. (Extr. de la *Soc. de Biolog.*, 1866.)

Etude sur quelques points de la pathogénie des hémorrhagies cérébrales. 1866.

Nouvelles recherches sur la pathogénie de l'hémorrhagie cérébrale, par MM. J. Charcot et Ch. Bouchard. 1868.

Tuberculose et phthisie pulmonaire. (Extr. de la *Gaz. hebd. de méd. et de chir.*, 1868.)

De la pathogénie des hémorrhagies. 1869.

Hémorrhagies rachidiennes. (Extr. du *Diction. encycloped. des sc. méd.*, 1872.)

Organicisme et vitalisme. Médecine empirique et médecine systématique. Du progrès en médecine. (Extr. de la *Gaz. hebd. de méd. et de chir.*, 1872.)

Utilité et objet de l'histoire de la médecine. (Extr. de la *Gaz. méd.*, 1876.)

Recherches sur les éruptions générales de vaccine. (*Annuaire de la syphilis et des maladies de la peau.*) 1859. Inséré en partie dans la *Gaz. méd. de Lyon*, 1858.

Epididymite blennorrhagique dans un cas de testicule retenu dans l'anneau. (*Gaz. des hôpitaux*, 1861.)

Hématocèle de la tunique vaginale simulant un sarcocèle. (*Soc. anat.*, 1863.)

Thrombose des veines du membre inférieur dans un cas de fracture des deux os de la jambe. Embolie pulmonaire. (*Soc. anat.*, 1863.)

Kyste dermoïde du sourcil. (*Soc. anat.*, 1863.)

Fracture incomplète du tibia. Décollement de l'épiphyse inférieure du fémur. (*Soc. anat.*, 1863.)

Lésion de la moelle dans un cas de pellagre. Relations de la pellagre avec l'aliénation. De l'ataxie du mouvement dans la pellagre. (*Soc. anat.*, 1864.)

Observation de tumeur de l'arachnoïde, psammome. (*Soc. anat.* 1864.)

Observation de tumeur de la dure-mère. (*Soc. anat.*, 1864.)

Observation de tumeur de la base du crâne, enchondrome. (*Soc. anat.*, 1864.

Dégénérations ascendantes et descendantes de la moelle dans un cas de compression de cet organe par une tumeur de l'arachnoïde. (*Soc. anat.*, 1864.)

Lésions des nerfs, des muscles, des articulations et des os dans l'hémiplégie ancienne. (*Soc. de Biolog.*, 1864.)

Sclérose des cordons postérieurs, dégénérescence graisseuse du cœur et du foie dans un cas de pellagre. (*Soc. de Biolog.*, 1864.)

Aphasie sans lésion des lobes antérieurs et notamment de la troisième circonvolution frontale gauche. (*Soc. de Biolog.*, 1864.)

Ramollissement du lobe frontal droit et notamment de toute la troisième circonvolution frontale droite sans aphasie. Dégénération descendante de la moelle. (*Soc. de Biolog.*, 1865.)

Masses caséeuses d'apparence tuberculeuse développées dans les sacs aériens d'un perroquet et constituées par des couches épaisses de mycélium de l'aspergillus nigricans. (*Soc. de Biolog.*, 1864.)

Compte rendu des travaux du Congrès médico-chirurgical de Lyon. (*Gaz. hebd.*, 1864.) Nos 41, 42, 43, 45.

Lettre sur l'hygiène des hôpitaux. (*Gaz. méd. de Lyon*, 1865.)

Sur la présence de la matière fibrinogène dans les kystes du corps thyroïde. (*Soc. anat.*, 1865.)

Des conditions qui s'opposent à l'accroissement du membre dans la coxalgie suppurée des enfants. (*Soc. anat.*, 1865.)

De la maladie kystique du testicule. (*Soc. anat.*, 1865.)

Dégénérations ascendantes et descendantes de la moelle épinière dans un cas de compression par mal de Pott. Dégénération descendante de la moelle dans un cas de ramollissement inflammatoire de la face antérieure du bulbe chez un enfant atteint d'arthrite cervicale suppurée. (*Soc. anat.*, 1865.)

Critique d'un cas d'aphasie sans lésion des lobes frontaux et démonstration d'un foyer de ramollissement sous-jacent à la troisième circonvolution qui était saine, mais qui avait perdu ses relations avec les parties centrales. (*Soc. anat.*, 1865.)

Considérations sur le ramollissement cérébral consécutif à la ligature de la carotide. (*Soc. anat.*, 1866.)

Fréquence de la généralisation du cancer à la colonne. Paraplégie cancéreuse. (*Soc. anat.*, 1866.)

Dégénération secondaire de la moelle dans un cas de ramollissement ancien du lobe frontal gauche. (*Soc. anat.*, 1866.)

De l'ostéo-périostite juxta-épiphysaire. (*Soc. anat.*, 1866.)

Gommes syphilitiques du cerveau, du foie et d'une trompe de Fallope, par MM. Bouchard et Lépine. (*Soc. de Biolog.*, 1866.)

Sur la nature et la pathogénie de l'anthracosis. (*Soc. anat.*, 1867.)

Sur les anévrysmes miliaires du cerveau dans l'hémorrhagie cérébrale. (*Soc. anat.*, 1867.)

Thromboses artérielles dans la phthisie. (*Soc. anat.*, 1867.)

Sur l'endartérite caverneuse et sur les gangrènes inopexiques. (*Soc. anat.*, 1867.)

Anatomie et développement du trichophyton tonsurans. (*Soc. de Biolog.*, 1867.)

Lésions anatomiques de l'alcoolisme, par MM. Bouchard et Proust. (*Soc. de Biolog,*, 1867.)

Deux cas de zona par lésion traumatique. (*Soc. de Biolog.*, 1867.)

Hospices maritimes pour les enfants scrofuleux. (*Gaz. hebd.*, 1867.) N°s 12 et 13.

Critique des travaux de la conférence sanitaire internationale pour la prophylaxie du choléra. (*Gaz. hebd.*, 1867.) N° 18.

Action physiologique de la vératrine. (*Gaz. hebd.,* 1867.) N° 21.

Nature de la contractilité musculaire, (*Gaz. hebd.*, 1867.) N° 22.

Sur deux nouveaux parasites de la peau. (*Gaz. hebd.*, 1867.) N° 25.

Sur quelques symptômes peu étudiés de l'hémorrhagie cérébrale à son début. (*Gaz. hebd.*, 1867.) N° 28.

Du traitement abortif de la syphilis. (*Gaz. hebd.*, 1867.) N° 29.

La goutte, à l'occasion des travaux du Dr Charcot. (*Gaz. hebd.*, 1867.) N° 30.

Anatomie pathologique du tubercule. (*Gaz. hebd.*, 1867.) N° 34.

Distribution géographique de la phthisie. (*Gaz. hebd.*, 1867). N° 35.

Prophylaxie des maladies vénériennes. (*Gaz. hebd.*, 1867). N° 35.

Maladies produites par l'alimentation. (*Gaz. hebd.*, 1867.) N° 38.

Etude critique sur la maladie de Job. (*Gaz. hebd.*, 1867.) N° 38.

Gangrènes et ulcérations végétales. (*Gaz. hebd.*, 1867.) N° 40.

Action physiologique de la vératrine. (*Gaz. hebd.*, 1867.) N° 41.

Anatomie pathologique de la sclérose en plaques. (*Soc. de Biolog.*, 1867.)

La discussion de la tuberculose à l'Académie de médecine. (*Gaz. hebd.*, 1868.) N° 16.

Exposé critique des expériences de M. Sanderson sur la production du tubercule. (*Gaz. hebd.*, 1868.) N° 17.

Altérations de l'œil dans la paralysie générale. (*Gaz. hebd.*, 1868.) N° 19.

Exposé critique des expériences de M. Wilson Fox sur la production du tubercule. (*Gaz. hebd.*, 1868.) N° 22.

Inoculation et contagion de la phthisie. (*Gaz. hebd.*) N° 24.

La tuberculose à l'Académie de médecine. (*Gaz. hebd.*, 1868.) N° 32.

Tuméfaction du dos des mains dans la paralysie des extenseurs. *Gaz. hebd.*) N° 37.

La question des aliénés et la loi de 1838. (*Gaz. hebd.*, 1868.) Nos 41 et suivants.

Hémorrhagie des capsules surrénales dans un cas de myélite ascendante. (*Soc. de Biolog.*, 1870.)

Nouvelle méthode de dosage des globules du sang à l'état frais. (*Soc. de Biolog.*, 1870.)

Nouvelle méthode de dosage de la masse totale du sang. (*Soc. de Biolog.*, 1870.)

Note sur l'iritis varioleuse. (*Soc. de Biolog.*, 1870.)

Sur un nouveau procédé de dosage de l'urée. (*Soc. de Biolog.*, 1872.)

Note sur les causes de la persistance de la coloration ocreuse dans les hémorrhagies anciennes des centres nerveux. (*Arch. de Phys.*, 1868.)

Critique d'un cas de dégénération secondaire de la moelle épinière consécutive à une hémorrhagie du renflement cervical. (*Arch. de Phys.*, 1868.)

Sur deux cas d'empoisonnement par le mercure. (*Soc. de Biol.*, 1873.)

Des modifications de la sécrétion urinaire chez les saturnins. Anémie saturnine. (*Soc. de Biol.*, 1873.)

De la valériane comme médicament d'épargne et de la thérapeutique de de l'azoturie. (*Soc. de Biol.*, 1873.)

De l'obstruction intestinale à propos d'un cas de hernie obturatrice. Leçon publiée par le Dr Rück. (*Tribune médicale*, 1873.)

De l'azoturie et du diabète insipide. Leçon publiée par le Dr Rück. (*Tribune médicale*, 1873.)

Des vomissements hystériques. Leçon publiée par M. Michel. (*Progrès médical*, 1873.)

Des diabètes, d'après les leçons du Dr Bouchard (*Tribune médicale*, 1873.)

Leçons sur l'exploration clinique des urines. (*Tribune médicale*, 1873-1874.)

Leçons sur les altérations humorales. Etude des diabètes. (*Tribune médicale espagnole*, 1874.)

Modifications des urines dans les crises gastriques de l'ataxie locomotrice. (*Soc. de Biol*, 1876.)

Recherche de l'albumine dans les urines, par MM. Bouchard et Cadier. (*Soc. de Biol.*, 1876.)

Recherche et dosage des alcaloïdes dans les urines, par MM. Bouchard et Cadier. (*Soc. de Biol.*, 1876.)

Article Lumbago. (*Dictionnaire encyclopédique des sciences médicales.*)

Article Compressions lentes de la moelle épinière. (*Dict. encyclop.*)

Article Hémorrhagies rachidiennes. (*Dict. encyclop.*)

L'hygiène et la prophylaxie des maladies vénériennes dans l'antiquité et dans les temps modernes. (*Gaz. hebd.*, 1876, nos 29, 30, 32, 34, 36, 37, 39, 40, 43.)

Etiologie de la fièvre typhoïde. (*Congrès médical international de Genève*, 1877.)

De l'emploi de la créosote vraie dans le traitement de la phthisie pulmonaire. (*Gaz. hebd. de méd. et de chir.*, 1877.)

Nouvelle étude expérimentale sur le coup de soleil et plus particulièrement sur l'érythème pellagreux. (*Addition à l'exposé des titres scientifiques*, 1879.)

Des vergetures au niveau des articulations survenant au déclin de la fièvre typhoïde chez les adolescents. (*Société clinique*, 1879.)

De l'ostéite de croissance consécutive à la fièvre typhoïde. (*Soc. clinique*, 1879.)

Abaissement de la température pendant le frisson initial de la pneumonie lobaire (*Soc. clinique*, 1879.)

Ouverture de la vésicule biliaire pour un cas de cholécystite calculeuse avec oblitération du canal cystique. (*Soc. clinique*, 1879.)

Gangrène de l'oreille et hémorrhagies intestinales sans ulcération au déclin d'une fièvre typhoïde compliquée de myocardite. (*Soc. clinique*, 13 mai 1880.)

Note sur les albuminuries à albumine rétractile et à albumine non rétractile. (*Soc. clin.*, 25 juin 1880.)

Des coagulums rétractiles et non rétractiles des urines albumineuses. (*Soc. de biologie*, 6 novembre 1880.)

Note sur l'existence d'une pleurésie primitive aiguë, infectieuse. (*Soc. clin.*, 3 décembre 1880.)

De la méthode en thérapeutiquo. (Préface de la traduction française du

Traité de matière médicale et thérapeutique de MM. Nothnagel et Rossbach, 1880.)

Etiologie et pathogénie générales. Leçons sur les maladies infectieuses. Novembre 1880. Résumé par L. Landouzy. (*Revue de médecine*, 1881, n° 1.)

Des néphrites infectieuses. *Communication faite au Congrès de Londres.* (*Revue de médecine*, 10 août 1881.)

Maladies par ralentissement de la nutrition. (*Cours de pathologie générale professé à la Faculté de médecine de Paris, pendant l'année* 1879-1880, *recueilli et publié par le docteur H. Frémy.*)

Alcaloïdes dans les urines de certaines maladies infectieuses. (*Soc. de biologie*, 5 août 1882.)

De l'origine intestinale de certains alcaloïdes normaux ou pathologiques. (*Revue de médecine*, octobre 1882.)

Note sur la culture du microbe de la morve et sur la transmissibilité de la maladie, à l'aide des liquides de culture, en collaboration avec MM. Capitan et Charrin. (*Bulletin de l'Académie de médecine*, séance du 27 décembre 1882.)

Des indications en thérapeutique. (*Préface du Manuel de thérapeutique de M. Berlioz*, 1883.)

Note sur l'agent infectieux de la blennorrhagie, son siège principal, son mode d'action, sa valeur diagnostique. (*Deuxième addition à l'exposé*, 1884, et *Annales de dermatologie*, 1884.)

Description symptomatique du lathyrisme. (*Progrès médical*, 27 octobre 1883.)

Expérience d'où il résulte que les tissus sont capables de consommer plus de sucre qu'ils n'en consomment réellement. Octobre 1881. (*Deuxième addition à l'exposé*, 1884.)

Expérience qui permet d'établir la quantité de sucre que les tissus seraient capables de consommer en sus de ce qu'ils consomment réellement. Décembre 1881. (*Deuxième addition à l'exposé*, 1884.)

Expériences pour déterminer le mode d'action des lésions nerveuses dans la production de la glycosurie. Août 1881. (*Deuxième addition à l'exposé*, 1884.)

Sur un symptôme nouveau du diabète sucré et sur sa valeur pronostique. (*Deuxième addition à l'exposé* et *Association française pour l'avancement des sciences*, 1884.)

Etudes expérimentales sur les albuminuries par excitation nerveuse. (*Deuxième addition à l'exposé*, 1884.)

Etudes expérimentales sur la mort par injection sous-cutanée de chloroforme et sur l'albuminurie chloroformique. 1876, 1881. (*Gaz. hebd. de méd. et chir.*, 1884.)

Recherches cliniques de l'acide phosphorique dans le diabète sucré. Ostéomalacie et fragilité du tissu osseux en rapport avec le diabète sucré (*Medicina contemporanea*. Mai 1884.)

Traitement antiseptique des maladies infectieuses aiguës. (*Congrès de Copenhague*, 1884.)

Du rôle pathogénique de la dilatation de l'estomac et des relations cliniques de cette maladie avec divers accidents morbides. (*Société médicale des hôpitaux*, 1884.)

Recherches expérimentales sur la toxicité des urines normales. (*Société de biologie*, 6 décembre 1884.)

Sur la méthode des injections intraveineuses et sur l'application de cette méthode à l'étude de quelques effets de l'eau, de l'alcool, de la glycérine, de la créosote, de la résorcine et de l'antipyrine. (*Soc. de biologie*, 20 décembre 1848.)

Les grands processus pathogéniques, leçon d'ouverture du cours de pathologie générale. (*Semaine médicale*, 1885.)

Observations cliniques et expérimentales sur le choléra. (*Asosciation française pour l'avancement des sciences*, 1885, et *Semaine médicale*, 19 août 1885.)

La thérapeutique pathogénique de l'urémie. (*Semaine médicale*, 25 novembre 1885.)

Sur les poisons qui existent normalement dans l'organisme et en particulier sur la toxicité urinaire. (*Académie des sciences*, 22 mars 1886, et *Gaz. hebd. de méd. et de chir.*, 1886.)

Sur les variations de la toxicité urinaire pendant la veille et pendant le sommeil. (*Académie des sciences*, 1886.)

Influence de l'abstinence, du travail musculaire et de l'air comprimé sur les variations de la toxicité urinaire. (*Académie des sciences*, 1886.)

Les auto-intoxications. (*Cours de pathologie générale professé à la Faculté de médecine de Paris, pendant l'année* 1885, *recueilli et publié par le docteur* ***P. Le Gendre.***) (*Sous presse*. Savy, éditeur, 1886.)

ANALYSE DES TRAVAUX

PHYSIOLOGIE

Nouvesu procédé ds dossge des globules sanguins à l'état frais.

On recueille du sang dans deux capsules, dont l'une contient une quantité l de solution de sucre de canne marquant 1026 à l'aréomètre. Après coagulation et isolement du sérum dans les deux capsules, on dose l'albumine de ces deux sérums. Soit a le poids de l'albumine d'un centimètre cube du sérum pur, a' le poids de l'albumine d'un même volume du sérum sucré, $\frac{la'}{a-a'}$ exprime la quantité de sérum pur du sang de la capsule additionnée de sucre. On pèse la fibrine lavée et desséchée du caillot de cette capsule, et, connaissant le poids du sang qui y avait été versé, on déduit par différence le poids des globules frais. (*Soc. de Biologie*, 1870).

Nouveaux procédés de dossge de ls masse totale du sang.

On pratique à un animal une forte saignée, dont une partie sert à doser les globules.

Le lendemain, on pratique une nouvelle saignée suffisante pour doser de nouveau les globules.

On suppose que, grâce aux boissons, la masse totale du sang a repris son volume primitif; mais que, dans ce court espace de vingt-quatre heures, les globules n'ont pas pu se reproduire en quantité sensible. Connaissant le poids de la première saignée et la proportion des globules dans les deux saignées, on en déduit par le calcul le poids total du sang.

On peut procéder autrement. On dose les globules du sang d'une forte saignée; immédiatement après, on injecte un volume de sérum égal à celui du sang qu'on a soustrait, et après quelques minutes, on dose de nouveau les globules d'une seconde saignée. Le même calcul que ci-dessus donne le poids total du sang. (*Soc. de Biologie*, 1870).

Nouveau procédé de dosage de l'urée.

C'est un dérivé de la méthode de Millon. Dans un tube fermé à l'une de ses extrémités on verse d'abord le réactif de Millon, puis une couche de chloroforme remplissant la presque totalité du tube. On y ajoute deux centimètres cubes d'urine et on achève de remplir le tube avec de l'eau. Le pouce étant appliqué sur l'orifice, on renverse le tube dont on plonge l'extrémité ouverte dans un vase rempli d'eau. L'urine diluée emportée par sa plus faible densité monte à travers le chloroforme et se mélange au réactif. Le chloroforme qui dès lors occupe la partie inférieure est chassé par le dégagement gazeux. Dès que la réaction est terminée, on le chasse complètement en le remplaçant par l'eau de la cuve qui se substitue également au mélange d'urine et de réactif. On absorbe l'acide carbonique par un cylindre de potasse. Il ne reste plus à la partie supérieure du tube que l'azote de l'urée. Le tube est gradué de telle façon que chaque division correspond à la quantité d'azote fournie par l'urée renfermée dans deux centimètres cubes d'une urine qui en contiendrait un gramme par litre.

Le nombre de divisions occupé par l'azote indique donc le nombre de grammes d'urée renfermé dans un litre de l'urine. (*Soc. de Biologie*, 1872).

Recherche de l'albumine dans les urines.

Dans cette note, en collaboration avec M. Cadier, nous avons signalé les causes d'erreurs auxquelles expose la solution acide d'iodure double de mercure et de potassium pour les recherches de l'albumine dans les urines. Nous avons indiqué les précautions qui permettent d'éviter ces erreurs. (*Soc. de Biologie*, 1876).

Nouveau procédé de recherche du brome dans les urines.

Ce procédé n'exige ni la carbonisation ni l'évaporation des urines. On remplit aux deux tiers un tube à expérience avec l'urine à examiner, on y ajoute

quelques gouttes de chloroforme, on remplit avec une solution d'hypochlorite de soude la moitié de l'espace vide, on additionne enfin de quelques centimètres cubes d'acide sulfurique. Si l'urine contient un bromure, le chloroforme se colore en rouge orangé. (*Leçons sur l'exploration clinique des urines*, 1873).

Études expérimentales sur les albuminuries par excitation nerveuse.

Partant de l'expérience de Bernard qui provoque l'albuminurie par la piqûre du quatrième ventricule, j'ai reproduit les quelques albuminuries qui ont été obtenues à la suite de lésions du système nerveux.

De plus, j'ai vu se développer l'albuminurie, chez le lapin et chez le chien, par la section du sciatique, par la faradisation du bout central du sciatique sectionné, par la faradisation du tronc du sciatique non sectionné, par la faradisation de la totalité d'un membre, par la faradisation cutanée, par diverses excitations cutanées, le chaud, le froid, les compresses de chloroforme, par l'ouverture du péritoine.

Reprenant quelques-unes de ces expériences chez l'homme, j'ai vu que la faradisation cutanée, que la douche froide, que le bain froid, que les bains très chauds, que les frictions térébenthinées provoquent une albuminurie transitoire. Ces faits sont rapportés dans la thèse de M. Kemhadjian, qui y a réuni également un grand nombre d'observations de malades traités pour la gale par le bain et la friction à la pommade d'Helmerich. J'ai constaté que, chez les malades qui n'avaient pas d'albumine avant le bain, trois fois sur quatre on trouvait de l'albumine dans les urines après la friction. Avec cette albuminurie transitoire, il y a presque toujours des globules sanguins dans les urines. (*Enseignement oral*, 1880-81).

Études expérimentales sur la mort par injection sous-cutanée de chloroforme et sur l'albuminurie chloroformique.

En 1876, j'ai reconnu que si l'on injecte chez un lapin, par voie sous-cutanée, un centimètre cube de chloroforme, au bout de vingt minutes l'animal peut paraître assoupi ; mais au bout d'une heure il est éveillé, agile ; il mange bien et paraît revenu à l'état normal. Au bout de trente-six heures en moyenne, l'animal meurt presque subitement, avec convulsions.

En 1881, j'ai repris ces expériences et cherché à quoi pouvait être attribuée cette mort inopinée et pour ainsi dire constante.

J'ai reconnu que deux ou trois heures après l'injection du chloroforme les lapins sont albuminuriques à un haut degré et souvent hématuriques et que généralement cette albuminurie persiste le lendemain.

Un demi-centimètre cube de chloroforme produit presque toujours l'albuminurie, mais rarement la mort. Un quart de centimètre cube produit rarement l'albuminurie et ne cause pas la mort. Un huitième de centimètre cube ne produit rien.

Mais si l'on injecte chaque jour un huitième de centimètre cube de chloroforme, on obtient de l'albuminurie transitoire vers le quatrième ou le cinquième jour, et, si l'on persiste, l'animal succombe vers le septième jour.

Je me suis demandé si la mort avait des relations avec l'albuminurie et j'ai cherché si le rein, devenant moins perméable, il se produirait une intoxication urémique. L'examen histologique du rein ne m'a montré que la congestion intense de l'organe avec extravasation dans les canalicules sans lésion épithéliale.

L'analyse du sang m'a permis de constater que le chiffre de l'urée n'est pas plus élevé qu'à l'état normal.

Je me suis demandé si l'albuminurie et la mort ne serait pas le résultat d'un réflexe provoqué par l'irritation des nerfs imbibés par le chloroforme dans la région injectée.

En vue de résoudre cette question, j'ai fait chez un lapin la section du sciatique et du crural du même côté et j'ai attendu que les plaies fussent cicatrisées; puis, avant qu'il fût possible de penser à une régénération des nerfs sectionnés, j'ai fait une injection de chloroforme dans le membre énervé.

L'animal a eu comme les autres de l'albuminurie et est mort comme les autres.

Cependant l'application d'une compresse de chloroforme sur la peau, la tête du lapin étant maintenue hors de la zone des vapeurs chloroformiques, provoque une albuminurie, qui, il est vrai, n'est pas suivie de mort.

Mais les inhalations d'air mélangé de vapeurs chloroformiques en assez petite quantité pour que l'animal ne soit ni anesthésié, ni endormi, produisent

une albuminurie intense et rapide avec hématurie qui, il est vrai, n'est pas suivie de mort.

Je me suis demandé enfin si, à la faveur de l'arrêt de la nutrition produit par le chloroforme, il ne se serait pas fait quelque invasion tardive d'agents infectieux auxquels la mort pourrait être attribuée. Je n'ai pas pu découvrir de microbes chez les animaux, au moment de la mort, ni dans le sang ni dans les autres humeurs qui ont été inoculés sans résultat à des animaux sains.

Chez l'homme, je n'ai jamais constaté l'albuminurie à la suite des injections sous-cutanées de chloroforme, même à la suite de l'injection de cinq centimètres cubes en une seule séance. Mais j'ai observé l'albuminurie transitoire à la suite de l'anesthésie par inhalation d'air chargé de vapeurs chloroformiques.

J'ai constaté que les injections sous-cutanées d'éther, chez le lapin, produisent aussi l'albuminurie, mais n'entraînent pas la mort. J'ai obtenu les mêmes résultats à la suite des inhalations d'éther.

Rien de semblable à la suite des injections d'alcool ou de morphine. (*Gaz. hebd. de méd. et chir.*, 1884).

MALADIES DU SYSTÈME NERVEUX

De l'enveloppement graisseux ou apparence athéromateuse des vaisseaux des centres nerveux.

M. Billroth avait dit : « La dégénération graisseuse des capillaires du cerveau, ou mieux, leur enveloppement par de la graisse, est la suite, non la cause, d'un trouble de nutrition du tissu nerveux central. » Sans aller jusqu'à nier la dégénération graisseuse primitive des vaisseaux du tissu nerveux central, j'ai mis en parallèle cet enveloppement graisseux signalé par M. Billroth et l'ai, comme lui, considéré comme un effet d'une dégénération graisseuse préalable du tissu nerveux.

De plus, j'ai établi (communication verbale insérée dans la thèse de M. Proust sur le *Ramollissement cérébral*, mars 1866) que les amas de granulations graisseuses qui donnent aux petits vaisseaux cette apparence athéromateuse, bien que situés en dehors des parois vasculaires propres, sont cependant contenus dans la cavité de la gaîne lymphatique. J'ai montré aussi que cet enveloppement se produit rapidement et s'observe, même chez les jeunes enfants, aussi bien dans la moelle que dans le cerveau, sous l'influence de deux altérations de nutrition aboutissant toutes deux à la destruction graisseuse du tissu nerveux : dans la dégénération ischémique (ramollissement vulgaire du cerveau et anémie de la moelle par compression), et dans la dégénération atrophique (dégénération secondaire par suppression de relations d'un cordon de substance blanche avec ses centres originels). Cette opinion a été développée dans une communication verbale insérée dans la thèse de M. Poumeau, sur le *Rôle de l'inflammation dans le ramollissement cérébral*, 1866. (*Des dégénér. second. de la moelle épin.*, 1866. — *Recherches sur la pathogénie de l'hémorrh. cérébr.*, 1866).

De la distinction qui doit être établie entre les cellules de l'inflammation et les corps granuleux.

J'ai considéré les corps de Gluge, non plus comme des cellules produites par l'inflammation du tissu nerveux et infiltrées de granulations graisseuses, mais comme des amas de granulations graisseuses sans enveloppe cellulaire, ou comme des accumulations de granulations graisseuses dans des cellules conjonctives préexistantes, les granulations dérivant de la destruction des tubes nerveux, soit par suppression de l'afflux du sang, soit par cessation de l'action trophique des centres originels. J'ai décrit en opposition les cellules de l'encéphalite, soit spontanée, soit expérimentale (communication verbale insérée dans la thèse de M. Poumeau, sur le *Rôle de l'inflammation dans le ramollissement cérébral*, 1866). (*Des dégén. second. de la moelle épin. — Études sur quelques points de la pathog. des hémorrh. cérébr.*)

Expériences sur la production artificielle de l'encéphalite.

Reproduites dans la thèse de M. Poumeau (*Du Rôle de l'inflammation dans le ramollissement cérébral*, 1866), ces expériences ont permis de différencier le processus de l'encéphalite aiguë de celui de la nécrobiose cérébrale. Elles montrent le développement rapide des cellules de l'inflammation, lesquelles, au bout de peu de jours, subissent l'infiltration granulo-graisseuse et prennent l'apparence des corps granuleux, bien que, par un examen attentif, on puisse encore les en distinguer pendant assez longtemps, grâce à la persistance de leur enveloppe cellulaire et de leur élément nucléaire.

Division des scléroses de la moelle en variétés topographiques.

Ces scléroses peuvent être rubanées, diffuses ou en plaques. De même que l'ataxie correspond à la sclérose rubanée des cordons postérieurs, la paraplégie spasmodique (Charcot) correspond à la sclérose des cordons latéraux. Il peut y avoir coexistence de deux variétés de scléroses ; de là des associations exceptionnelles de symptômes. C'est ainsi que la paraplégie finale, qui peut s'observer chez les ataxiques, est en rapport avec une sclérose plus ou moins marquée des cordons latéraux, compliquant celle des cordons postérieurs. (*Lés. anat. de l'atax.*, 1864.)

Distinction des scléroses de la moelle en deux espèces.

Dès 1864, j'insistais sur la distinction radicale, contestée depuis, du processus de la dégénération grise de la moelle épinière, suivant que la sclérose succède à une destruction atrophique des tubes nerveux, ou suivant qu'elle procède d'un travail irritatif primitif de la névroglie, étouffant secondairement les tubes nerveux. La première, qui a pour type les dégénérations de la moelle consécutives aux lésions cérébrales ou aux compressions médullaires, je l'ai nommée sclérose secondaire ou fausse sclérose, réservant le nom de sclérose primitive ou sclérose vraie, ou plus simplement de myélite chronique à la seconde, qui a pour type la dégénération des cordons postérieurs de l'ataxie. Dans la première, les corps granuleux sont plus abondants; dans la seconde, les corps amyloïdes prédominent. (*Lés. anat. de l'atax. locom.*, 1864).

Procédé expéditif pour reconnaître la sclérose de la moelle, sa forme, son étendue, sa distribution.

On fragmente, à l'aide de coupes perpendiculaires à l'axe, une moelle durcie par l'acide chromique, et l'on touche chaque surface de section avec une solution ammoniacale de carmin; on lave à l'eau; les parties saines gardent leur coloration jaune, les parties sclérosées prennent une belle teinte violette. (*Lés. anat. de l'atax. locom.*, 1864.)

Sclérose commençante des cordons postérieurs de la moelle dans un cas d'ataxie à la période des douleurs fulgurantes, sans la moindre incoordination des mouvements.

Dans ce fait, étudié et publié en collaboration avec M. Charcot, la maladie ne se révélait que par les symptômes douloureux prémonitoires, la locomotion était intacte. La lésion de la moelle, à peine perceptible à l'œil nu, était très évidente au microscope. Ce fait a donc pu être invoqué comme démonstratif à une époque où des maîtres éminents professaient encore que l'ataxie locomotrice est une névrose, et que les lésions matérielles ne surviennent que comme conséquence d'une longue inertie des centres nerveux. (*Doul. fulgur. de l'ataxie*, 1866.)

Cas d'hypertrophie des ganglions des racines postérieures et de sclérose des cordons postérieurs.

A une époque où les connaissances anatomo-pathologiques relatives à l'ataxie locomotrice étaient loin d'être fixées, j'ai signalé, à titre de coïncidence, cette hypertrophie des ganglions des racines postérieures accompagnant la sclérose des cordons postérieurs, et indiqué, sans l'adopter, la relation qu'on pourrait être tenté d'établir entre les deux lésions, subordonnant la dégénération des cordons postérieurs à l'altération primitive des ganglions, par une application de cette donnée physiologique établie par M. Waller, que les ganglions sont les centres trophiques des racines postérieures. Ma réserve était surtout motivée par l'absence de connexion entre les tubes nerveux radicaux et les cellules ganglionnaires constatée par M. Vulpian dans le ganglion de la racine postérieure de l'hypoglosse chez le chat. (*Lés. anat. de l'atax. locom.*, 1864.)

Expériences sur les variations de la température centrale dans les convulsions.

En dehors de l'élévation de la température centrale à la fin de certaines affections du système nerveux, on observe dans le cours de quelques affections convulsives des variations thermométriques qui paraissent, pour une part, pouvoir être attribuées à la contraction musculaire. Les élévations de la température s'observent plus particulièrement dans les convulsions toniques (contractions statiques sans production de travail mécanique). Nous avons cherché, M. Charcot et moi, à vérifier expérimentalement la part qui appartient aux diverses convulsions musculaires dans la calorification générale.

Nous avons produit chez des chats et chez des lapins les convulsions généralisées par la strychnine, par l'extrait de fève de Calabar, par la faradisation des muscles des gouttières et enfin par l'application d'un courant induit sur la moelle elle-même. Il résulte de ces expériences que les convulsions toniques générales s'accompagnent presque immédiatement d'une élévation notable de la température centrale, laquelle n'est pas modifiée sensiblement par les convulsions cloniques (contractions dynamiques avec production de travail mécanique).

J'ai répété et varié ces expériences sur divers animaux et avec les mêmes résultats en 1870. Ces nouveaux faits ont trouvé place dans la dissertation inau-

gurale de M. Guichard sur le tétanos spontané, (Thèse. Paris, 1870). (*Sur les variat. de la temp. centr.*, 1866).

Observation d'arthropathie du genou gauche dans un cas d'ataxie locomotrice.

Dans cette observation rapportée par M. Charcot (*Arch. de Physiol.*, janvier 1868), les symptômes existaient déjà depuis six ans et la lésion articulaire s'accompagna au début de douleur et de rougeur. Ce fait a été observé à l'hôpital de la Pitié dans le service de clinique de M. le professeur Bébier, en 1867.

Des dégénérations secondaires de la moelle épinière.

Entrevues par Wepfer, Bonet, Morgagni, les dégénérations secondaires de la moelle ont été découvertes par M. Cruveilhier et étudiées plus en détail en 1851 par M. L. Turk à Vienne, et par MM. Charcot et Turner à Paris. M. Gubler en 1859, MM. Charcot et Vulpian en 1862 reprirent cette étude. Je l'ai poursuivie à partir de 1864 sous la direction de M. Charcot,

A l'aide de faits nombreux recueillis à la Salpêtrière et à l'hôpital Sainte-Eugénie, j'ai pu donner une description anatomique et clinique des dégénérations descendantes de la moelle consécutives aux lésions de l'encéphale. des dégénérations ascendantes consécutives aux lésions de la queue de cheval, des dégénérations ascendantes et descendantes consécutives à une lésion d'un point limité de a moelle elle-même. (*Arch. gén. de méd.* 1866—*Soc. anat. et Soc. de biologie,* 1864 *et* 1865, *passim.*).

Caractères histologiques des dégénérations secondaires de la moelle.

Je crois avoir établi que la lésion porte primitivement sur les tubes nerveux séparés de leur centre trophique. Il m'a semblé, dans quelques cas où l'altération était récente, que la myéline subissait une segmentation, puis une altération granulo-graisseuse comme dans les nerfs sectionnés. En tout cas, le tissu de la partie qui subit la dégénération se remplit de granulations graisseuses et de corps granuleux dans toute l'étendue de la portion du cordon nerveux séparée de ses centres originels, et cela, dès le sixième jour, longtemps avant que commence la prolifération conjonctive, laquelle est beaucoup plus tardive. Le premier acte du travail pathologique serait donc la destruction graisseuse atrophique des tubes nerveux dans toute leur partie séparée du centre trophique. Le second acte serait

l'hyperplasie conjonctive dans la portion primitivement dégénérée. (*Des dégénér. second. de la moelle épin.*, 1866).

Observation de dégénération secondaire de la moelle épinière consécutive à un ramollissement des circonvolutions, sans lésion des corps striés ou des couches optiques.

Ce fait, observé avec M. Charcot et sous sa direction en 1864, est, je crois, le premier où la dégénération de la moelle a pu être attribuée à une lésion primitive de l'écorce. Il a été inséré par M. le professeur Trousseau dans sa *Clinique médicale de l'Hôtel-Dieu de Paris*, t. II, p. 604; 1865.

Observation de dégénération secondaire de la moelle consécutive à une lésion récente du bulbe rachidien.

Il s'agit d'une petite fille de cinq ans atteinte d'arthrite cervicale avec carie de l'axis et abcès comprimant le bulbe. La dure-mère enflammée était adhérente à la pie-mère, et la partie superficielle de la face antérieure du bulbe était le siége d'un ramollissement rouge inflammatoire. J'ai trouvé une dégénération secondaire des cordons antéro-latéraux dans toute leur longueur. (*Des génénér. second. de la moelle épin.*).

Critique des opinions émises pour expliquer la production des dégénérations secondaires des cordons blancs de la moelle épinière.

Après avoir combattu l'hypothèse qui considère la dégénération secondaire comme une myélite se propageant dans le faisceau nerveux suivant sa conductibilité physiologique, j'ai fait valoir les arguments que l'on pouvait opposer à cette autre opinion d'après laquelle l'inertie fonctionnelle serait suffisante pour amener la destruction des éléments nerveux, et je me suis rattaché à la théorie émise par M. Waller pour les nerfs périphériques, dont la nutrition supposerait l'action continue des cellules neurogénotrophes ou mieux des centres trophiques. (*Des dégénér. second. de la moelle épin.*).

Étude clinique des dégénérations secondaires de la moelle épinière.
(SYMPTOMES.)

Je crois avoir signalé le premier les symptômes qui appartiennent aux dégénérations secondaires de la moelle. J'ai montré que divers symptômes qu'on at-

tribuait à une lésion du cerveau se rattachaient exclusivement à l'altération de la moelle produite sous l'influence de cette lésion cérébrale primitive.

Aucun symptôme ne se produit par le fait de la dégénération secondaire dans sa première période, alors que les tubes nerveux subissent passivement la destruction graisseuse. Les symptômes appartiennent exclusivement à la seconde période, alors que, dans le cours du deuxième mois, survient la prolifération conjonctive dans le cordon dégénéré. (*Des dégénér. second. de la moelle épin.*)

De la contracture tardive dans l'hémiplégie considérée comme symptôme des dégénérations secondaires de la moelle épinière.

Signalée par Lallemand, Cruveilhier, Bouillaud, Andral, Durand-Fardel, la contracture dans l'hémiplégie était considérée comme un signe d'encéphalite, qu'elle fût précoce ou tardive, passagère ou permanente. Cette distinction quant au début et à la durée a été surtout établie par R. B. Todd, qui l'a encore attribuée, dans tous les cas, à l'irritation des fibres cérébrales. Maintenant cette interprétation pour les contractures précoces, je me suis attaché plus particulièrement à l'étude des contractures tardives, de leurs caractères cliniques, de leur pathogénie.

Cette contracture débute dans le cours du second mois, en même temps que la sclérose qui succède à la dégénération atrophique du cordon latéral. Elle est, comme cette sclérose, la règle dans l'hémiplégie ancienne; je l'ai rencontrée 31 fois sur 32 cas. Elle est plus accusée dans le membre supérieur que dans le membre inférieur, la sclérose étant plus accentuée au renflement cervical qu'au renflement lombaire. Elle est un signe pronostic fâcheux, car elle est l'indice du développement d'une lésion irrémédiable de la moelle. Elle ne cesse pas sous l'influence du sommeil chloroformique. (*Des dégénér. second. de la moelle épin.*)

La contracture permanente tardive dépend, dans l'hémiplégie d'origine cérébrale comme dans les compressions de la moelle, d'une sclérose secondaire des cordons latéraux.

Dans les deux cas, la contracture permanente débute à l'époque où l'anatomie a montré que se développe la sclérose secondaire dans le cordon latéral

dégénéré. Elle présente des caractères analogues et peut être comparée à la contracture signalée par M. Charcot et par M. Vulpian dans la sclérose primitive des cordons latéraux. (*Des dégénér. second. de la moelle épin.*)

Description des divers types d'attitude des membres et de déformation de la main et du pied, en rapport avec les dégénérations secondaires de la moelle dans les hémiplégies anciennes.

La contracture tardive permanente dans l'hémiplégie s'accusant davantage dans divers groupes musculaires suivant le siège ou la configuration de la lésion encéphalique, il en résulte des attitudes vicieuses permanentes. Sur 31 cas, j'ai observé, pour le membre supérieur, 20 fois la flexion avec pronation, 6 fois la flexion avec supination, 4 fois l'extension avec pronation, 1 fois l'extension avec supination. (*Des dégén. second. de la moelle épin.*)

Sur quelques particularités de la déformation de l'avant-bras et de la main dans l'atrophie cérébrale uni-latérale.

Cette description a été faite d'après l'examen de quinze cas d'atrophie cérébrale unilatérale étudiés dans les services de M. Charcot et de M. Delasiauve. *Des dégén. second. de la moelle épin.*)

De la contracture tardive des muscles de la face pouvant simuler l'hémiplégie alterne dans les hémiplégies anciennes.

Dans un cas d'hémiplégie par ramollissement cérébral avec paralysie de la face du même côté que la paralysie des membres, j'ai noté au bout de quelques années une déviation de la face du côté paralysé simulant l'hémiplégie alterne. J'ai rapporté cette particularité à la contracture tardive des muscles paralysés, l'autopsie n'ayant révélé aucun foyer dans la protubérance. J'ai retrouvé ultérieurement la même particularité symptomatique dans plusieurs cas. (*Compte rendu Soc. de Biolog.*, 1864, p. 111, et *Des dégénér. second. de la moelle épin.*)

De la régénération des cordons de la moelle frappés de dégénération secondaire.

J'ai déduit théoriquement la possibilité de cette régénération de cinq faits de guérison de paraplégie avec contracture dans le mal de Pott : trois observés en

1865, à l'hôpital Sainte-Eugénie dans le service de M. Triboulet; deux à la Salpétrière, sous la direction de M. Charcot, en 1886. (*Des dégénér. de la moelle épin.*)

L'anatomie des cordons blancs de la moelle épinière déduite de l'étude des dégénérations secondaires.

La connaissance des dégénérations secondaires, de leur siège, de leur distribution, de leur étendue, suivant le point primitivement lésé, m'a conduit à des déductions anatomiques touchant les diverses espèces de fibres qui entrent dans la constitution de ces cordons, leurs origines, leurs trajets, leurs terminaisons. C'était l'application de la méthode wallérienne pour l'investigation anatomique du système nerveux. J'ai été ainsi conduit aux conclusions suivantes, les unes conformes à des faits connus, établis par d'autres méthodes d'investigation, les autres nouvelles.

Entre-croisement incomplet des pyramides antérieures, les fibres internes se portant dans le cordon latéral du côté opposé, les fibres externes se plaçant à la partie interne du cordon antérieur du même côté, toutes s'éteignant dans la substance grise de la moelle, aucune ne s'échappant par les racines antérieures;

Fibres commissurales longues et courtes dans les cordons antéro-latéraux, les fibres longues se dirigeant en bas et en debors pour entrer surtout dans la constitution des cordons latéraux;

Fibres ascendantes des cordons latéraux gagnant l'encéphale;

Constitution des cordons postérieurs par des fibres radicales très longues et par des fibres commissurales. (*Des dégénér. de la moelle épin.*).

Des altérations des jointures dues à l'immobilité prolongée.

J'ai constaté, dans les hémiplégies anciennes et dans les affections étrangères au système nerveux qui maintiennent les jointures très longtemps immobiles, un revêtement des cartilages d'encroûtement par une mince pellicule de tissu conjonctif qui n'est autre chose que le prolongement de cette membrane résultant de la fusion de la synoviale avec le périoste et qui normalement empiète sur le cartilage d'encroûtement. Ce revêtement membraneux qui a la constitution histologique du tissu fibreux est très fréquemment vasculaire. Au-dessous de lui le

cartilage subit la dégénération graisseuse, se ramollit et peut se résorber à tel point que la membrane d'enveloppe peut contracter des adhérences avec la surface dénudée de l'épiphyse. D'autre part les deux feuillets contigus qui recouvrent les deux cartilages d'encroûtement peuvent contracter adhérence l'un avec l'autre, d'où production d'ankylose fibreuse. (*Soc. de Biologie*, 1864).

Atrophie des os dans certaines paralysies anciennes.

Dans un cas de sclérose des cordons latéraux avec contracture permanente des membres, j'ai constaté une atrophie de la substance compacte de la diaphyse telle que cette substance, à la partie supérieure de l'humérus, n'avait pas plus que l'épaisseur d'une feuille de parchemin. Le poids du corps suspendu par les bras avait suffi pour fracturer l'os au niveau du col anatomique. (Obs. recueillie à la Salpêtrière, 1864.)

Étude sur quelques points de la pathogénie des hémorrhagies cérébrales. 1866.

Ce travail, basé sur des observations nécroscopiques nombreuses recueillies à la Salpêtrière sous la direction de M. Charcot, et poursuivi avec l'aide et la collaboration de ce savant maître, substitue aux hypothèses pathogéniques antérieures une interprétation nouvelle. L'hémorrhagie cérébrale serait préparée par une artérite particulière des petits vaisseaux de l'encéphale, artérite qui aboutit à la formation de nombreux anévrysmes miliaires. La rupture accidentelle d'un de ces anévrysmes produit l'extravasation.

Nouvelles recherches sur la pathogénie des hémorrhagies cérébrales,
par MM. J. Charcot et Ch. Bouchard, 1868.

Nouveaux documents cliniques et anatomiques tendant à établir que l'hémorrhagie cérébrale dépend essentiellement de la rupture d'anévrysmes miliaires et accessoirement des causes antérieurement admises.

Critique des opinions émises touchant l'influence de l'augmentation de la tension du sang dans la production de l'hémorrhagie cérébrale.

Je me suis attaché plus particulièrement au rôle qu'on a attribué au spasme des vaisseaux périphériques, à l'hypertrophie du ventricule gauche, à la rigidité

des gros troncs artériels, et j'ai montré, par la statistique, que ces causes, qui peuvent être adjuvantes, n'ont qu'une influence très limitée dans la pathogénie de l'hémorrhagie cérébrale (*Étude sur quelques points de la pathogén. de l'hémorrh. cérébr.*).

Critique des opinions qui attribuent l'hémorrhagie cérébrale à une diminution de consistance de la substance de l'encéphale.

Cette critique s'attaque plus particulièrement au ramollissement hémorrhagipare de Rochoux, à l'atrophie interstitielle de M. Durand-Fardel, au ramollissement préparatoire de Todd. Je crois avoir démontré que le ramollissement qu'on trouve réellement autour du foyer dans les cas récents est dû à l'imbibition du tissu nerveux par la sérosité du sang épanché, et que le tissu nerveux ramolli ne présente aucun des caractères histologiques du ramollissement ischémique ou atrophique, ni du ramollissement inflammatoire, bien que l'un ou l'autre de ces processus puisse se développer ultérieurement.

Je me suis efforcé aussi de démontrer que le ramollissement rouge n'a rien de commun avec l'hémorrhagie cérébrale et qu'il ne constitue pas un degré intermédiaire entre le ramollissement et l'hémorrhagie. (*Etude sur quelques points de la pathogén. de l'hémorrh. cérébr.*)

Étude critique de l'apoplexie capillaire.

L'apoplexie capillaire semblait être l'élément de transition qui reliait l'hémorrhagie cérébrale au ramollissement rouge. Ayant reconnu qu'elle appartenait également aux deux maladies, j'ai établi qu'elle n'était dans chacune d'elles qu'une lésion secondaire et accessoire, qu'elle était, non pas un premier degré de l'hémorrhagie, mais le résultat d'une hémorrhagie effectuée, quelle que fût la source de l'extravasation. J'ai démontré enfin qu'elle est constitué par l'épanchement du sang dans la gaîne lymphatique des petits vaisseaux. (*Etude sur quelques points de l'hémorrh. cérébr.*)

Critique des opinions émises pour expliquer les relations de l'hémorrhagie cérébrale et de la maladie de Bright.

Que la maladie de Bright prédispose à l'hémorrhagie cérébrale en augmentant la tension du sang par hypertrophie secondaire du ventricule gauche

(Traube), ou par hypertrophie primitive de cet organe (Bamberger), ou par réplétion du système vasculaire due à l'insuffisance de l'excrétion urinaire (S. Kirkes, Trauhe); on en altérant et rendant friables les petits vaisseaux irrités par un sang rendu impur par l'imperméabilité de l'émonctoire rénal (Barlow); ou en viciant par l'altération du sang la nutrition du cerveau et en prodnisant nn ramollissement hémorrhagipare (Todd), la statistique montre que cette maladie de Bright s'observe rarement chez les malades atteints d'hémorrhagie céréhrale. (*Etude sur quelques points de la pathog. de l'hémorrh. cérébr. Pathogén. des hémorrh.*)

Critique ds l'opinion qni attribus l'hémorrhagie cérébrale à l'altération graisseuse dss vaisssaux de l'sncéphale.

Tout en acceptant l'infiltration graisseuse décrite par M. Robin (1849) comme une altération sénile des vaisseaux de l'encéphale, je crois avoir établi, après Bennett, que la dégénération graisseuse de Paget est due à l'accumulation des granulations graisseuses en dehors du vaisseau; j'ai montré que cette accumulation se faisait à l'intérieur de la gaîne lymphatique, et j'ai admis après Billroth que cette altération est consécutive à l'altération de nutrition du tissu cérébral et non cause soit du ramollissement soit de l'hémorrhagie de cet organe. (*Etude sur quelques points de la pathogén. de l'hémorrh. cérébr.*)

Critiqus des opinions émises touchant lss anévrysmee dieeéquants (Peetalozzi) des pstits vaisseaux du csrveau, on anévrysmes faux (Kœlliker), cu ectaeis disséquante (Virchow).

J'ai montré que ces prétendus anévrysmes ne sont nullement des anévrysmes qu'ils ne sont qu'une hémorrhagie effectuée dans une cavité préexistante, la gaîne lymphatique; qu'ils constituent ce qu'on nomme l'apoplexie capillaire; qu'ils sont un effet possihle de toute lacération du tissu céréhral, loin d'être une lésion préparatoire de l'hémorrhagie. (*Etude sur quelques points de la pathogén. de l'hémorrh. cérébr. Pathogén. des hémorrh.*)

Critiqne de l'influsnos attribnée à l'athérome artérisl dans la prodnction de l'hémorrhagis cérébrale.

Si l'athérome des gros troncs en augmentant la tension artérielle, en provoquant l'hypertrophie cardiaque, en transmettant directement, sans amortir ses

saccades, le choc du cœur à l'extrémité des vaisseaux, peut être considéré, à juste titre, comme une cause qui favorise la rupture vasculaire, la statistique prouve que l'athérome est loin d'être une cause constante de l'hémorrhagie cérébrale. Il a manqué totalement 7 fois et était très peu marqué 11 fois sur 39 cas d'hémorrhagie cérébrale constatée chez des vieillards à la Salpêtrière (statistique faite d'après des documents fournis par M. Vulpian et par M. Charcot). Deux ans plus tard, les faits s'étant accumulés, nous arrivions à cette conclusion, M. Charcot et moi, que l'athérome ne coexiste avec l'hémorrhagie cérébrale que 22 fois sur 100, ce qui est exactement le chiffre donné par M. Durand-Fardel. (*Etude sur quelques points de la pathogén. de l'hémorrh. cérébr. Nouv. rech. sur la pathogénr des hémorrh. cérébr.*)

La rupture des anévrysmes miliaires cause de l'hémorrhagie cérébrale.

Le 15 mars 1866, nous avons constaté pour la première fois, M. Charcot et moi, deux anévrysmes appendus à leurs artérioles dans un foyer d'hémorrhagie cérébrale récente. L'un de ces anévrysmes était rompu et son caillot intérieur se continuait avec le caillot du foyer. Ces anévrysmes ayant été retrouvés constamment par nous dans de nombreux cas d'hémorrhagie cérébrale, soit dans les parois du foyer, soit en grand nombre dans divers points de l'encéphale de malades qui présentaient des foyers récents ou anciens d'hémorrhagie, nous avons pu formuler cette opinion qui a été confirmée par la plupart des anatomo-pathologistes, que l'hémorrhagie cérébrale est due à la rupture d'anévrysmes miliaires préexistants. En janvier 1868, nous pouvions publier 84 nécropsies à l'appui de cette manière de voir.

Je dois dire que ces anévrysmes avaient été vus par M. Cruveilhier, puis par M. Calmeil, sans que ces auteurs aient reconnu leur nature anévrysmale ou même vasculaire; que de semblables dilatations avaient été reconnues par M. Virchow sur les vaisseaux de la pie-mère; qu'elles avaient été constatées dans le tissu de l'encéphale par M. Meynert, puis par M. Heschl, mais sans que leur rôle pathogénique fût soupçonné; que M. Gull enfin, dès 1859, avait vu comme nous un anévrysme miliaire dans la protubérance, anévrysme dont la rupture avait produit un foyer hémorrhagique. Ce fait isolé n'a pas permis à l'auteur de formuler la loi pathogénique qu'il a cependant entrevue. (*Etude sur quelques points de la pathogén. de l'hémorrh. cérébr. Nouv. rech. sur la pathog. de l'hémor. cérébr.*)

De la constitution anatomique des anévrysmes miliaires et de leur relation avec une lésion généralisée des petits vaisseaux de l'encéphale, la périartérite scléreuse.

Dans le cas où l'on constate l'hémorrhagie cérébrale ou seulement les anévrysmes qui la préparent, et cela même chez les sujets jeunes, on constate une lésion généralisée des petits vaisseaux, quelquefois même des troncs importants du système artériel de l'encéphale : c'est une multiplication des noyaux ou un état fibreux de l'adventice avec atrophie de la couche musculaire sous-jacente. La dilatation ampullaire de la tunique interne pouvant se produire dans les points où la tunique moyenne a acquis une moindre résistance. Les anévrysmes récents paraissent seuls créer une menace d'hémorrhagie; dans les anévrysmes anciens, on constate en effet un épaississement scléreux de la tunique externe qui contracte des adhérences avec la gaîne lymphatique, en même temps que le sang se coagule à l'intérieur et remplit la cavité de l'anévrysme de granulations graisseuses, de granules et de cristaux d'hématoïdine. (*Etude sur quelques points de la pathogén. des hémorrh. cérébr. Nouv. rech. sur la pathogén. des hémorrh. cérébr.*)

Des causes de la persistance de la coloration ocreuse dans les hémorrhagies anciennes.

Cette particularité que présentent seules les hémorrhagies des centres nerveux de laisser persister indéfiniment sur place les produits insolubles de transformation de sang épanché, m'a paru pouvoir s'expliquer par l'absence de lymphatiques dans la substance du tissu nerveux central. (*Arch. de physiologie*, 1868).

Critique des opinions émises touchant la nature lymphatique des gaînes périvasculaires des centres nerveux.

Ces gaînes, désignées par M. Robin sous le nom de gaînes lymphatiques et considérées comme telles par M. His, m'ont paru être des espaces séreux clos, dont l'action amortit le choc vasculaire et protège le tissu nerveux. J'ai déduit cette opinion de l'absence de toute communication de ces gaînes avec un ganglion ou avec un lymphatique notoire, et de cette particularité que les granulations d'hématoïdine qui s'y produisent après les hémorrhagies y restent perpé-

tuellement sans subir aucune migration. (*Soc. de Micographie et Société de Biologie.*)

De l'urée dans l'hémorrhagie cérébrale.

Il résulte de recherches faites avec M. Charcot que, dans la fièvre ultime de l'hémorrhagie cérébrale, la production de l'urée, contrairement à l'affirmation de M. Sénator, n'est pas diminuée. Ce fait est indiqué dans la thèse de M. Bourneville.

MALADIES DE LA NUTRITION

Modifications de la nutrition dans l'intoxication saturnine.

Dans la période active de l'empoisonnement, en même temps que les globules sanguins se détruisent, la désassimilation est entravée, l'urée, l'acide urique et les phosphates sont diminués de moitié. (*Cours de clinique médicale*, 1873.)

De l'ictère hématique et plus particulièrement de l'ictère hématique des nouveau-nés, et de l'ictère des saturnins.

M'inspirant des opinions formulées par M. le professeur Gubler sur l'ictère hémaphéique, j'ai été conduit à admettre, d'après l'exploration des urines, que l'ictère des nouveau-nés est dû à une destruction rapide des globules sanguins dont l'hémoglobine modifiée s'élimine à l'état d'urobiline par les urines.

J'ai donné la même interprétation de l'ictère qui se produit dans la période active de l'intoxication saturnine et qui est favorisé par la diminution de la sécrétion urinaire propre à cette période. Quaud la polyurie s'établit, elle emporte la matière colorante en grande quantité et l'ictère disparaît. (*Cours de clinique médicale et Soc. de Biologie*, 1873.)

Altérations de l'urine dans l'intoxication mercurielle.

Dans deux cas d'intoxication mercurielle, j'ai constaté l'oligurie excessive, l'augmentation absolue des matières colorantes, la disparition presque totale de l'urée, la présence de l'albnmine dans les deux cas, sans qu'on puisse l'attribuer exclusivement à l'intoxication, la présence du sucre dans un cas. (*Société de Biologie*, 1873.)

De la nutrition chez les hystériques, et des vomissements hystériques.

A côté des vomissements ischuriques étudiés par M. Charcot chez les hystériques, j'ai étudié, en 1872, les vomissements alimentaires qu'on observe assez

souvent dans l'hystérie sans changement notable dans la quantité des urines. J'ai constaté que ces vomissements ne renferment pas un excès d'urée, bien que les urines soient très pauvres et que la quantité de cette substance y puisse descendre à moins d'un gramme par jour. J'ai formulé ces conclusions : que l'hystérie peut exceptionnellement entraver les actes de la désassimilation, arrêter secondairement l'assimilation; que pour ce motif l'économie se débarrasse par le vomissement d'aliments non utilisables.

Cette interprétation et quelques-uns des faits sur lesquels elle repose ont été consignés par M. Empereur dans sa thèse. (Paris, 1876.) (*Cours de clinique médicale*, 1873.)

De l'urée dans les vomissements.

Il résulte d'expériences nombreuses faites par moi ou sous ma direction, que les vomissements provoqués chez l'homme sain contiennent toujours de l'urée et que cette substance se retrouve aussi constamment dans les vomissements morbides en dehors de toute complication d'urémie ou d'affection rénale. J'ai établi que la quantité d'urée contenue dans les vomissements est environ double de la quantité contenue dans le sang et qu'elle est sensiblement égale à la quantité contenue dans le plasma sanguin. Le procédé d'analyse et les expériences sont consignés dans la thèse de M. Juventin. (Paris, 1873.)

Dosage de l'urée dans le tissu du foie.

Dans le foie du bœuf, à l'état frais et sans lavage préalable, j'ai trouvé que la quantité d'urée est de $0^{gr},202$ par kilogramme. Fait consigné par M. Brouardel dans son travail sur les variations de l'urée dans les maladies du foie. (*Arch. de physiologie*, 1876.)

De quelques particularités de la nutrition chez les vieillards.

J'ai constaté, chez les vieillards valides de l'hospice de Bicêtre, que la température centrale est moins élevée que chez l'adulte ; le thermomètre placé dans le rectum ne monte pas, en moyenne, au-dessus de 37 degrés, la température moyenne de l'adulte étant de $37°,4$.

Chez le vieillard la quantité des urines diminue et, à poids égal, on constate une notable diminution de l'élimination de l'urée et de l'acide phosphorique

comparée à celle de l'adulte. Ces faits ont été consignés dans la thèse de M. Roche. (Paris, 1876.)

Des vergetures au niveau des articulations survenant au déclin de la fièvre typhoïde chez les adolescents.

J'ai constaté dans trois cas, pendant la convalescence de la fièvre typhoïde, des traînées blanchâtres, d'apparences cicatricielles, absolument analogues aux vergetures de la grossesse, situées transversalement au-dessus des grandes articulations, genou, coude, dans le sens de l'extension (à la partie antérieure de la cuisse, et à la partie postérieure du bras), s'étendant sur les parties latérales et pouvant s'étager les unes au-dessus des autres dans une assez grande étendue à la partie inférieure et externe de la cuisse. J'ai rencontré, depuis, ces mêmes vergetures indélébiles chez des sujets qui avaient eu la fièvre typhoïde pendant l'enfance ou l'adolescence.

Ces vergetures ne se développant pas chez l'adulte, j'ai cru pouvoir les expliquer par la croissance rapide qui se fait pendant la fièvre typhoïde, chez les individus dont les épiphyses ne sont pas encore soudées. Dans un cas où la taille avait été mesurée avant le début de la pyrexie, j'ai pu constater que l'élongation avait été de près d'un demi-millimètre par jour. Le développement de la peau ne se faisant pas avec la même rapidité ou même pouvant être entravé, on comprend que l'accroissement si rapide du squelette produise une distention qui aboutit à la formation de ces vergetures. (*Société clinique*, 1879.)

De l'ostéite de croissance consécutive à la fièvre typhoïde.

Chez un enfant de onze ans et demi qui avait subi au cours d'une fièvre typhoïde une croissance rapide et chez lequel s'étaient formées les vergetures articulaires pendant la convalescence, j'ai vu se développer, quarante-trois jours après la guérison, des douleurs osseuses juxta-articulaires, sans rougeur, ni gonflement, douleurs plus particulièrement accusées vers l'union de l'épiphyse avec la diaphyse, qui s'étendirent plus tard à la continuité de la diaphyse tout en gardant leur plus grande acuité vers les extrémités, qui occupèrent les fémurs, les tibias, les péronés, les métatarsiens, les humérus, et les os de l'avant-bras, qui s'étendirent même à la mâchoire inférieure et à la colonne. Ces douleurs s'accompagnèrent tardivement d'un léger gonflement péri-épiphysaire. Pendant

la durée de ces douleurs qui obligèrent le jeune malade à garder le lit durant six semaines, il se produisit un notable développement des os en largeur; l'élongation, qui avait été considérable avant le début de l'ostéite, fut très médiocre pendant la période des douleurs. J'ai cru pouvoir rapprocher ce fait des cas de périostite phlegmoneuse observés au décours de la fièvre typhoïde et qui ont été presque exclusivement signalés chez des enfants ou des adolescents. J'ai pensé enfin que le travail irritatif de la moelle des os produit par la croissance rapide pendant la pyrexie et activé peut-être par les modifications que subit le tissu médullaire dans cette maladie, pouvait dépasser les limites physiologiques et aboutir à l'ostéo-myélite bénigne ou même à la périostite phlegmoneuse. (*Société clinique*, 1879.)

Des modifications anatomiques de la peau chez le vieillard.

Si l'on compare la peau d'une même région chez le vieillard et chez l'adulte, on constate que, chez le vieillard, l'épaisseur du derme n'est pas modifiée, que la couche cornée de l'épiderme est notablement épaissie, que la couche de Malpighi est diminuée des deux tiers.

Les cellules de cette couche, au lieu de former des séries linéaires perpendiculaires ou légèrement obliques par rapport à la surface du derme, forment des séries parallèles à cette surface. Les noyaux de ces cellules sont plus petits et surtout beaucoup plus plats. Ces particularités et quelques autres relatives aux altérations de la structure du derme sont consignées dans la thèse de M. Patenostre. (Paris, 1877.)

Des modifications des urines dans l'obésité.

En général les urines des obèses sont diminuées comme quantité, leur densité est en rapport inverse avec la quantité. L'urée est très sensiblement diminuée, du tiers, de la moitié. Les phosphates s'éliminent en moindre quantité. L'acide urique est le plus souvent augmenté. Les matières colorantes sont aussi en quantité plus grande qu'à l'état normal.

Dans des cas exceptionnels, la quantité de l'urée et des phosphates est augmentée, de là une indication importante pour le traitement : l'iodure de potassium ne doit être employé que si le dosage des urines a montré qu'il n'y a pas azoturie. (*Leçons sur les diabètes*, 1874.)

De l'abaissement de la température centrale dans l'obésité.

De même que dans le diabète sucré, la température centrale peut être abaissée dans l'obésité. Le matin au réveil, le thermomètre marque dans le rectum, 36°,7 à 37°. Dans la journée et surtout après les repas, la température se relève et les oscillations diurnes sont plus accusées que dans l'état de santé. Ce fait, qui peut être attribué à la diminution de la combustion des graisses, est également en rapport avec la diminution de l'oxydation des matières azotées. (*Leçons sur les diabètes*, 1874.)

Des urines dans l'inanition.

Étudiées dans l'inanition produite par les rétrécissement infranchissables de l'œsophage, les urines m'ont présenté des caractères très différents de ceux que l'on connaît pour les urines de l'abstinence. Il y a diminution absolue de l'eau et des matières solides, mais augmentation relative de ces dernières, d'où augmentation considérable de la densité. L'augmentation relative porte sur les matériaux fournis par la désassimilation ; il y a au contraire diminution absolue et relative des matières qui proviennent normalement de l'alimentation. L'urée subit toutefois une diminution absolue et relative. L'augmentation relative porte surtout sur les matières extractives. Ces matières extractives dans l'inanition sont moins oxydées qu'à l'état normal. Les urines de l'inanition sont alcalines. Ces résultats sont consignés dans l'article Inanition de M. Lépine. (*Dict. de méd. et de chir. prat.* — *Cours de clinique médicale*, 1873.)

De l'azoturie dans le diabète sucré.

J'ai établi par de très nombreuses analyses que, contrairement à une idée assez généralement admise, il n'y a aucun rapport constant entre l'élimination de l'urée et celle du sucre chez les diabétiques, qu'il n'y a ni un rapport direct, ni un rapport inverse ; que l'azoturie peut compliquer le diabète à titre d'accident et non comme élément essentiel de la maladie ; que chez un même malade on peut constater des périodes d'azoturie et des périodes d'anazoturie ; que l'azoturie aggrave le pronostic et prépare ou accompagne la phase consomptive de la maladie ; que le diabète consomptif peut cependant exister sans azoturie ; que l'azoturie enfin crée dans le traitement du diabète une indication

et uue contre-indication, réclamant l'usage des médicaments d'épargne et proscrivant l'emploi d'autres agents tels que l'iode et les iodures, la gymnastique et l'exercice corporel exagéré. (*Cours de clinique médicale*, 1873. — *Soc. de Biologie*, 1873. — *Leçons sur les diabètes*, 1874.)

Azoturie ssns polyurie.

J'ai désigné sous ce nom un état morbide qui ne me paraît pas avoir été décrit et qui différe de la *nouvelle forme de consomption* de M. Bouchardat. Il est confondu généralement avec la chlorose, s'observe surtout dans l'adolescence, plus particulièrement chez les jeunes filles, et est caractérisé par une faiblesse générale avec tristesse, hypochondrie, sécheresse et teinte terreuse de la peau, sensibilité excessive au froid, perte de l'appétit sans troubles dyspeptiques, constipation, amaigrissement rapide, souvent excessif, apyrexie. Les urines sont en quantité normale ou peu diminuée; quoiqu'elles ne renferment pas de sucre, leur densité est très élevée, je l'ai vu monter jusqu'à 1049 ; elles contiennent de l'urée, des matières extractives et de l'acide phosphorique en excès. (*Tribune médicale*, 1873.)

Recherches nouvelles sur la pellagre. 1862.

Chap. I. — Définition. Synonymie. Étymologie.

Chap. II. — Historique.

Chap. III.—Symptomatologie. Marche. Début, *Symptômes cutanés. Accidents digestifs*. Lèvres. Bouche. Pharynx. Œsophage. Estomac. Intestins. *Accidents nerveux*. Sensibilité générale. Sens spéciaux. Myotilité. Intelligence. *Symptômes* fournis par l'*appareil respiratoire*. *Lésions de l'appareil circulatoire*. *Symptômes* fournis par le *tissu cellulaire* et par *les cavités séreuses*. *Symptômes* fournis par l'*appareil génito-urinaire*. *Formes*. Forme sèche. Forme humide. Forme scorbutique. *Durée*. *Terminaisons*.

Chap. IV. — Erythème pellagreux. Valeur nosologique de l'érythème. *L'érythème pellagreux est un coup de soleil*. Preuves tirées du siège. Preuves tirées de la forme. Preuves tirées de l'époque de l'apparition. Preuves tirées du traitement et de la prophylaxie. *De quelques particularités des symptômes*. Erythème chronique. Erythème aigu. Période d'éridité. Période pityriasique. Période inflammatoire. Période de desquamation. Manchette pellagreuse *Pathogénie*.

Chap. V. — Complications et incompatibilités. Eczéma. Herpès circiné. Vitiligo. Maladies de l'estomac et de l'intestin. Phthisie pulmonaire. Scrofule. Fièvre intermittente. Rhumatisme. Méningite et encéphalite. Gangrène. Arrêt de l'ossification. Fièvres éruptives. Choléra.

Chap. VI. — Diagnostic avec la démence paralytique; avec le coup de soleil; avec

l'icthyose, le psoriasis, le pityriasis rubra ; avec l'eczéma. Diagnostic avec l'herpès circiné ; avec l'acrodynie ; avec la fièvre typhoïde ; avec la maladie bronzée, avec la maladie des chercheurs de fourmis.

CHAP. VII. — PRONOSTIC.

CHAP. VIII. — ANATOMIE PATHOLOGIQUE.

CHAP. IX. — PELLAGRE DU ROYAUME D'ITALIE.

CHAP. X. — PELLAGRE DE LA VÉNÉTIE.

CHAP. XI. — PELLAGRE ESPAGNOLE.

CHAP. XII. — PELLAGRE DES LANDES. — Son ancienneté. Dénominations diverses. Quelques particularités des symptômes. Formes. Durée. Terminaisons. Anatomie pathologique. Etiologie. Climat. Constitution du sol. Eaux. Culture. Habitants, leur tempérament, leur caractère, leurs origines. Deux grandes classes, bourgeois et colons. Professions. Habitations. Vêtements. Alimentation. Examen des influences qui interviennent dans la production de la pellagre landaise. Influence de la pellagre sur la mortalité dans les Landes. Influence sur la race.

CHAP. XIII. — PELLAGRE DU LAURAGUAIS.

CHAP. XIV. — PELLAGRE DES PYRÉNÉES.

CHAP. XV. — PELLAGRE DES RIVES DU DANUBE ET DE LA THEISS.

CHAP. XVI. — PELLAGRE SPORADIQUE. Considérations générales. Historique. Diagnostic avec l'acrodynie. Particularités des symptômes de la pellagre sporadique. Anatomie pathologique. Etiologie.

CHAP. XVII. — PELLAGRE DES ALIÉNÉS. La pellagre Sainte-Gemmes. Anatomie pathologique. Etiologie. A Sainte-Gemmes, la pellagre ne frappe que les aliénés. Parmi les aliénés, elle ne frappe que les indigents. Sexe. Tempérament. Age. Durée du séjour dans l'établissement. Origine des pellagreux. Influence relative des différentes formes mentales sur le développement de la pellagre des aliénés de Saint-Gemmes. Climat. Topographie. Habitation. Genre de vie. Alimentation. Examen des influences qui interviennent dans la production de la pellagre de Sainte-Gemmes. La pellagre dans les autres asiles d'aliénés. Mode d'action de la folie comme cause de pellagre. Conclusions.

CHAP. XVIII. — LA PELLAGRE EXISTE-T-ELLE CHEZ LES ANIMAUX ?

CHAP. XIX. — ETIOLOGIE. *Causes intrinsèques*. Sexe. Age. Tempéraments. Constitutions. Maladies. Excès de travail. Affections morales. Hérédité. *Causes extrinsèques*. Climat. Topographie. Insolation. Insalubrité. Malpropreté. Alimentation. Maïs. Verdet. Discussion de ces deux dernières causes. Mode d'action du maïs et du verdet. Conclusions relatives à l'alimentation. Contagion. Poussière. Conclusions étiologiques.

CHAP. XX. — NATURE DE LA PELLAGRE.

CHAP. XXI. — TRAITEMENT ET PROPHYLAXIE. *Traitement curatif*. Historique. Traitement rationnel. *Prophylaxie*.

CHAP. XXII. — MÉDECINE LÉGALE.

Nature de l'érythème pellagreux.

Parmi les nombreuses causes invoquées pour expliquer la production de l'érythème pellagreux, il en est une que beaucoup d'auteurs ont acceptée,

l'influence de l'insolation ; mais l'action de la radiation solaire jouait plutôt pour eux un rôle important qu'un rôle exclusif. Je crois avoir établi, par l'analyse de nombreuses observations personnelles et par l'examen de faits empruntés aux auteurs, que l'érythème pellagreux n'est autre chose qu'un érythème solaire développé chez un pellagreux, la radiation solaire agissant dans ce cas comme dans l'*erythema solare* ordinaire par ses rayons chimiques et non par ses rayons caloriques, et la pellagre diminuant vraisemblablement la fluorescence de l'épiderme et amoindrissant l'obstacle qu'il oppose à la pénétration des rayons chimiques jusqu'au derme, de même que la fièvre supprime la fluorescence des urines.

Ces conclusions ont été déduites de preuves tirées du siége, de la configuration, de l'époque d'apparition, du traitement et de la prophylaxie de l'érythème pellagreux. Pour ce qui a trait à l'action prédominante des rayons chimiques, j'ai appuyé mon opinion sur les considérations émises en 1858 par M. Charcot au sujet de la pathogénie de l'érythème solaire ordinaire, et auxquelles j'ai apporté un complément de démonstration par des expériences où j'ai cherché à apprécier l'action irritante produite sur la peau par les divers rayons du spectre solaire.

J'ai signalé au début de l'érythème pellagreux, après la période d'aridité et au moment où commence la rougeur, longtemps par conséquent avant la période de desquamation, un état pityriasique furfuracé de la peau. Ce fait, que j'ai publié le premier, avait été observé avant moi par M. Sigmund (communication orale). (*Rech. nouv. sur la pellagre*, *p.* 95.)

Expériences sur l'intensité propre à chaque rayon du spectre solaire au point de vue de l'action irritante qu'il peut exercer sur la peau.

Dans une première série d'expériences, les divers rayons colorés de la lumière solaire, condensés à l'aide d'une lentille et appliqués sur la peau pendant le même temps, ont produit un effet physiologique de rubéfaction et d'inflammation d'autant plus fort qu'on se rapprochait des rayons violets, d'autant plus faible qu'on se rapprochait des rayons rouges.

Dans une seconde série d'expériences, les divers rayons essayés successivement de la même façon, on s'est efforcé d'obtenir avec chacun d'eux un même effet physiologique. Le temps exigé pour obtenir ce résultat a été graduelle-

ment croissant à mesure qu'on s'éloignait des rayons violets pour se rapprocher des rayons rouges.

J'ai trouvé dans ces expériences la confirmation de cette opinion, émise par M. Charcot, que l'érythème solaire serait dû plutôt aux rayons chimiques qu'aux rayons caloriques. (*Rech. nouv. sur la pellagre.*)

Nouvelle étude expérimentale sur le coup de soleil et plus particulièrement sur l'érythème pellagreux.

Ayant eu, au printemps de 1877, l'occasion d'observer un pellagreux, j'en ai profité pour compléter mes expériences antérieures sur la pathogénie du coup de soleil et pour ajouter un fait à tous ceux qui démontrent l'identité de l'érythème pellagreux et de l'érythème solaire. Une toile adhésive percée d'une large fenêtre ayant été appliquée sur l'un des bras du malade, la moitié de la portion de peau laissée à découvert fut badigeonnée avec une solution de sulfate de quinine, et le malade fut exposé au soleil pendant trois quarts d'heure. Un érythème intense se développa sur toute la portion de peau découverte qui n'avait pas été touchée par le sel de quinine, la portion badigeonnée resta absolument indemne. Cette préservation du derme par le sel fluorescent qui imprégnait l'épiderme, rapprochée des expériences qui m'avaient montré que l'action irritante des rayons du spectre solaire augmente à mesure qu'on se rapproche de la partie violette et diminue si on se rapproche de la partie rouge, me permit de conclure avec plus de certitude que le coup de soleil est dû, non aux rayons caloriques, mais aux rayons chimiques. (*Addition à l'exposé.* 1879.)

Symptôme nouveau de la pellagre.

A côté des autres symptômes de la pellagre dont les lèvres peuvent être le siège, j'ai signalé un symptôme nouveau que j'ai observé fréquemment dans la pellagre endémique des Landes, dans la pellagre des aliénés à l'asile de Sainte-Gemmes et chez deux malades atteints de pellagre sporadique. C'est un sillon transversal situé sur la lèvre inférieure et allant d'une commissure à l'autre. Il est formé par une bandelette d'épiderme noir et épaissi. Cette traînée épidermique noirâtre se desquame et se reproduit plusieurs fois; à sa chute, la muqueuse présente une dépression linéaire d'apparence cicatricielle qui persiste très longtemps. (*Rech. nouv. sur la pellagre, p.* 53.)

Constatation dn premier cas de pellagre sporadiqus observé à Lyon.

Après la publication de ce premier fait, cinq nouveaux cas de pellagre sporadique ont été reconnus dans les hôpitaux de Lyon, dans l'espace do quatre mois. (*La pellagre à Lyon*, 1861.)

Constatation de six cae ds pellagrs an dépôt de mendicité du Rhône, 10 août 1861.

La pellagre avait été déjà reconnue au dépôt de mendicité de Montreuil par M. Landouzy, sans que cette particularité lui parût être un argument en faveur de l'opinion qui fait de la pellagre un *mal de misère*. La fréquence des cas de pellagre dans les dépôts de mendicité m'a servi à défendre cette conception étiologique. (*Rech. nouv. sur la pellagre*, *p*. 238.)

Constatation du prsmier cae ds pellagre dse aliénés observé à l'aeils de l'Antiquaille.

Ce fait est également le premier cas de pellagre observé à Lyon et dans cette région de la France. (*La pellagre observée à Lyon*, 1861.)

Observations de pellagre.

J'ai rapporté dans diverses publications cinquante-sept observations personnelles de pellagre :

12 obs. de pellagre endémique des Landes ;

31 obs. de pellagre des aliénés (Angers, Lyon, Paris) ;

14 obs. de pellagre sporadique (Lyon, Albigny, Paris). — (*La pellagre à Lyon*, 1861. — *Rech. nouv. sur la pellagre*, 1862. *Passim*. — *Soc. de Biologie*, 1864. — *Cours de clinique médicale*, 1873.)

Étuds d'hygiéne sur les Landes et lsurs habitante au point de vue du développement de la pellagrs landaies.

De cette étude qui porte sur le climat, sur le sol, sur les eaux, sur la culture, sur le genre de vie des différentes classes de la population, je ne retiens que ce fait : les premières observations de pellagre landaise ont été recueillies

par Hameau, en 1818; la culture du maïs n'a été introduite dans les Landes qu'en 1819. (*Rech. nouv. sur la pellagre, p.* 174.)

Obssrvations de guérison epoutauée de la pellagre des Landes eous l'infiueuce sxclusive d'uus modification hygiénique tells qus l'introduotion dane l'alimsutatiou du lait, du vin, du poiesou frais, de la viaude.

(*Rech. nouv. sur la pellagre. Passim.*)

Expoeé etatistique dse faits de pellagrs dse aliéués oouuus en 1862.

Il résulte de cette enquête que la pellagre développée dans le cours de l'aliénation mentale avait été à cette époque reconnue dans vingt et un asiles en France, ainsi que dans les asiles de Florence et de Turin. (*Rech. nouv. sur la pellagre, p.* 260.)

Exposé aualytique dee oouditious qui out paru favorissr le dévsloppsmsut de la pellagre dane lee aeilee d'aliéués.

J'ai pu joindre à cette étude une description, au point de vue de l'hygiène, de l'asile de Sainte-Gemmes qui était à cette époque le principal foyer de la pellagre des aliénés. Cet examen m'a conduit aux conclusions suivantes : la pellagre des aliénés reconnaît pour cause la réunion de trois conditions : l'aliénation elle-même, et plus particulièrement les formes dépressives de la folie, l'insuffisance de l'alimentation, l'insolation. (*Rech. nouv. sur la pellagre, p.* 280.)

Étuds historique eur la pellagre sporadique.

La science comptait déjà vingt-deux cas de pellagre sporadique, lorsque M. Landouzy découvrit des pellagreux dans la Champagne, en 1852. La première observation de pellagre sporadique aurait été recueillie en 1753, par Thiéry ; elle est rapportée par lui dans le premier document imprimé où il soit question du *mal de la rose*, mai 1755. La découverte de M. Landouzy se trouvait ainsi confirmée par les résultats de cette étude rétrospective. (*Rech. nouv. sur la pellagre, p.* 200.)

Étude oritiqus dee oauees invoquées pour expliquer le développement ds la psllagre.

A cette étude historique et critique, j'ai joint les conclusions étiologiques qui m'ont paru ressortir des faits que j'avais observés, de la distribution géographi-

que de la maladie, du genre de vie des individus qu'elle frappe. J'ai dû me rattacher à la doctrine qui l'attribue à la misère et à l'insolation, et protester contre la théorie qui l'attribue au maïs, et plus particulièrement au maïs verderamé. (*Rech. nouv. sur la pellagre*, *p.* 318.)

Médecine légale de la pellagre.

Ce chapitre était, à ma connaissance, le premier essai de médecine légale appliquée au délire des pellagreux. (*Rech. nouv. sur la pellagre*, *p.* 397.)

Description symptomatique du lathyrisme.

Le 6 février 1883, j'ai été étudier dans les montagnes de la petite Kabylie l'épidémie de lathyrisme qui sévissait sur la population indigène de cette région depuis près d'un an. La description symptomatique que j'ai rédigée au retour de cette excursion, a été insérée *in extenso* par M. Marie dans un article intitulé : Lathyrisme et Béribéri (*Progrès médical*, 27 octobre 1883).

De l'analyse des symptômes, j'avais conclu à l'existence d'une lésion aiguë bilatérale de la moelle au-dessus du renflement lombaire, myélite transverse ou hématomyélie, puis au développement ultérieur d'une sclérose secondaire descendante des cordons latéraux. M. Proust a indiqué que telles étaient mes conclusions dans sa communication à l'Académie de médecine, séance du 3 juillet 1883.

Maladies par ralentissement de la nutrition.

(Leçons professées à la Faculté de médecine de Paris en 1879-80. 1 vol. Paris, 1882.)

Dans cette série de leçons, je me suis proposé d'étudier la genèse et l'évolution d'un ordre de maladies où tout peut se réduire à un désordre vital, c'est-à-dire à un trouble de la nutrition.

J'ai donc dû rechercher d'abord ce qu'est la nutrition. Elle est ce qui est commun à toutes les particules vivantes ; elle est ce mouvement moléculaire spécial mécanique et chimique qui s'opère dans tous les éléments anatomiques tant que ces éléments sont vivants. Elle est donc la caractéristique universelle de la vie et j'ai pu dire, résumant en un mot les définitions d'Aristote et de de Blainville : la nutrition, c'est la vie.

A l'état physiologique, l'intensité ou l'activité de ce mouvement moléculaire

oscille entre des limites assez éloignées. Il peut donc y avoir, à l'état normal, plus ou moins de vie. Les mutations nutritives sont à certains moments plus rapides ou plus ralenties. Il se fait incessamment des écarts en deçà ou au delà d'une sorte d'activité vitale moyenne. Mais, si l'écart est plus considérable ou plus prolongé, la santé est compromise, la maladie est imminente ou se réalise.

J'ai borné mon étude aux maladies qui résultent du ralentissement de ce mouvement nutritif et montré qu'elles diffèrent les unes des autres suivant que l'insuffisance des métamorphoses porte plus particulièrement sur tel ou tel principe immédiat.

Dans un essai de physiologie pathologique, j'ai cherché à faire voir que l'insuffisance de l'oxydation des acides organiques ou leur formation exagérée peuvent engendrer la dyscrasie acide et j'ai cherché des exemples dans l'histoire pathogénique du rachitisme, de l'ostéomalacie, de l'oxalurie. J'ai cru pouvoir attribuer la lithiase biliaire à cette dyscrasie acide, qui mettant en liberté, à l'état soluble, la chaux de constitution des tissus et l'introduisant en quantité exagérée dans une bile moins alcaline, remplace par des sels insolubles les savons et les sels biliaires alcalins qui avaient pour fonction de maintenir la cholestérine en dissolution.

De même la destruction plus lente de la graisse engendre l'obésité ; le défaut de transformation du sucre caractérise le diabète ; l'élaboration insuffisante de la matière protéique caractérise la gravelle et la goutte.

On peut donc au point de vue de la chimie biologique considérer un certain nombre de maladies comme ayant pour caractère commun un trouble nutritif qui rend moins active la destruction de tel ou tel principe immédiat.

Mais ces conceptions physiologiques me sembleraient vaines si la clinique n'établissait pas qu'il existe un lien commun entre ces diverses maladies.

J'ai pu établir par la statistique clinique avec quelle étonnante fréquence se trouvent réunies ces différentes maladies : lithiase biliaire, obésité, diabète, goutte, gravelle, soit dans les antécédents personnels, soit dans les antécédents héréditaires de quiconque est affecté de l'une ou de l'autre de ces maladies.

Le lien commun qui réunit ces maladies chez l'individu ou dans sa race, la disposition morbide, la diathèse, c'est une modalité spéciale de la vie, un trouble nutritif particulier, un ralentissement de la nutrition.

Documents statistiques relatifs à l'étiologie de la lithiase biliaire.
(Loc. cit.)

Sur cent cas, la litbiase biliaire s'observe soixante-dix-sept fois cbez la femme et vingt-trois fois chez l'homme.

Elle s'observe pendant la période sénile avec la même fréquence dans les les deux sexes.

Dans les quatre cinquièmes des cas, chez la femme, la première colique s'observe pendant la période génitale, de dix-sept à quarante-deux ans; dans un cinquième des cas, elle survient après cinquante ans.

La vie génitale de la femme, et la vieillesse, dans les deux sexes, sont donc les causes dominantes de la lithiase biliaire.

Chez la femme, les circonstances qui provoquent la maladie sont les mêmes qui engendrent l'ostéomalacie : le mariage, la grossesse, l'accouchement, la lactation. Ces circonstances produisent aussi la glycosurie passagère.

L'hérédité joue un rôle considérable dans la production de la lithiase biliaire; elle intervient dans les neuf dixièmes des cas. Et cependant sur 100 malades de lithiase biliaire, on n'en compte que 5 dont les parents aient eu des coliques hépatiques. Ce qui est béréditaire, ce n'est pas la maladie, c'est la disposition à la maladie. Cette disposition se révèle par l'existence chez les ascendants de ces malades, avec une fréquence singulière, de maladies qu'on retrouve très fréquemment aussi chez les malades eux-mêmes.

Sur 100 malades atteints de litbiase biliaire, j'ai découvert dans la famille :

Le rhumatisme articulaire aigu	dans		45 cas.
Le diabète	—	—	40
L'obésité	—	—	35
La goutte	—	—	30
Le rhumatisme articulaire chronique dans			20
L'asthme	—	—	20
La gravelle	—	—	15
Les névralgies	—	—	10
La migraine	—	—	5
L'eczéma	—	—	5
La lithiase biliaire		—	5

Dans les antécédents personnels de ces 100 malades atteints de la lithiase biliaire, j'ai constaté à titre de coïncidence morbide :

L'obésité	72 fois.
L'eczéma	41
Le rhumatisme musculaire (lumbago)	38
La migraine	38
La gravelle	34
Le rhumatisme articulaire aigu	28
Le rhumatisme articulaire chronique	28
Les hémorrhoïdes	28
Le diabète	21
Les névralgies	17
L'asthme	7

J'ai pensé qu'il y avait entre la lithiase biliaire et ces autres maladies qui lui font cortège, avec une si étonnante fréquence, chez l'individu ou dans sa famille, une parenté, un lien commun.

Ce lien commun, c'est ce que l'on appelait la diathèse, c'est ce que je crois être un trouble de la nutrition caractérisée dans toutes ces maladies par un ralentissement des métamorphoses de la matière.

On n'avait pas, à ma connaissance, établi jusqu'ici la réalité de toutes ces affinités morbides. On n'avait positivement démontré que la parenté de la lithiase biliaire avec la gravelle urique, la goutte, le rhumatisme et l'asthme. J'ai fait entrer dans cette famille et mis au premier rang l'obésité, l'eczéma, la migraine, les hémorrhoïdes, le diabète.

Analyse physiologique des effets de l'ictère chronique par calcul enclavé dans le canal cholédoque. (Lot. cit.)

J'ai divisé en cinq ordres les effets de cet accident morbide :

1° Il y a défaut d'excrétion de la bile, suppression de son action dans l'intestin, amoindrissement de l'action digestive du suc pancréatique sur les albuminoïdes, les féculents et les graisses, putridité intestinale, stéatorrhées, marasme ;

2° Il y a résorption de la bile avec les accidents qui en résultent : ictère vrai,

urines biliphéiques puis hémaphéiques, destructions globulaires, asystolie cardiaque ;

3° La stase de la bile dans les radicules du canal hépathique amenant la destruction graisseuse des cellules hépatiques, on a à compter avec la suppression de la fonction du foie. La production du glycogène, puis du sucre se trouve entravée. Le marasme s'aggrave par la suppression de cette substance qui est pour l'organisme un important élément de récrémentition et le principal combustible ;

4° Suppuration en dedans et en dehors du canal hépatique avec état hectique ;

5° Entrave à la circulation de la veine-porte et ascite tardive.

Ouverture de la vésicule biliaire pour un cas de cholécystite calculeuse avec oblitération du canal cystique.

L'opération nécessitée par l'imminence de la rupture de la vésicule très distendue fut pratiquée à l'aide des caustiques. L'ouverture donna issue à 134 calculs. La malade guérit avec une fistule. (*Société clinique*, 1879.)

De l'obésité et de l'émaciation dans certains troubles dyspeptiques intestinaux (Loc. cit.)

Quand par le fait d'une affection paocréatique ou d'une modification des sécrétions biliaire ou intestinale l'action digestive du pancréas sur les graisses se trouve intéressée, il peut arriver que le dédoublement des graisses neutres en glycérine et acides gras ne se produise pas et que l'émulsion s'opère sur la totalité de la graisse ingérée. Cette graisse absorbée s'accumule dans les tissus parce qu'elle est soustraite à l'oxydation, car ce qui brûle dans l'organisme avec le plus d'activité, c'est la glycérine et les acides gras combinés aux bases alcalines ; la graisse neutre, émulsionnée ou même dissoute, s'oxyde avec une plus grande lenteur. De là, l'obésité de certaines dyspepsies intestinales.

Si l'entrave apportée à l'action du pancréas est plus considérable, si les graisses ne se dédoublent pas et ne s'émulsionnent pas, elles s'éliminent en totalité par les matières fécales, l'amaigrissement survient par défaut d'apport des graisses neutres et par oxydation des principes constituants de l'organisme par l'oxygène qui, dans les conditions normales, devrait se combiner avec la glycérine et les acides gras.

Nouvelles recherches sur la composition des urines dans l'obésité. (Loc. cit.)

Ces recherches ont porté sur cinquante-neuf cas d'obésité ; l'analyse des urines des vingt-quatre heures m'a montré trente fois l'urée diminuée, quinze fois l'urée normale, quinze fois l'urée en excès. L'anazoturie est donc la règle dans l'obésité ; l'azoturie est l'exception ; mais il faut tenir compte de cette exception dans le traitement.

Des relations de l'anémie et de l'obésité (Loc. cit.)

L'anémie a été signalée avec raison comme une cause d'obésité ; elle agit en s'opposant à la combustion des graisses, par suite de la diminution du nombre des globules porteurs d'oxygène.

D'autre part, l'exubérance des tissus adipeux distendant la peau et les aponévroses, comprime les organes et détermine l'affaissement de ceux qui peuvent se vider de leur contenu fluide. Elle a pour conséquence une diminution de la masse totale du sang. On peut constater les signes de l'anémie, la faiblesse, les palpitations, l'essoufflement, quelquefois les bruits vasculaires ; mais même dans ces cas, il n'y a pas diminution relative du chiffre des globules rouges qui reste supérieur à 5,500,000 par millimètre cube.

L'étiologie de l'obésité déduite de l'analyse de 111 observations personnelles. (Loc. cit.)

Dans plus de la moitié des cas, l'obésité ne reconnaît pour cause ni les abus alimentaires ni le défaut d'exercice.

La femme est deux fois plus sujette que l'homme à l'obésité.

Chez la femme, l'obésité se développe, trois fois sur quatre, à l'occasion de l'accomplissement de l'un des actes de la vie génitale, menstruation, mariage, grossesse. La cause dominante c'est la première grossesse.

Dans le cinquième des cas, l'obésité débute à l'occasion d'une maladie aiguë.

L'obésité est héréditaire. Sur 100 obèses on trouve chez les parents :

L'obésité	46 fois
Le rhumatisme	35

La goutte	30 fois
L'asthme	26
La gravelle	15
Le diabète	15
La migraine	11
La pierre vésicale	5
La litbiase biliaire	4

J'ai recherché aussi quelles maladies s'observent chez l'individu atteint d'obésité et j'ai trouvé que, sur 100 obèses, on observe parmi les antécédents personnels :

La migraine	41 fois
Le rhumatisme musculaire	39
Le rhumatisme articulaire aigu	31
Les névralgies	15
Le diabète sucré	15
Le rhumatisme articulaire chronique	12
La dyspepsie	12
L'eczéma	12
La gravelle urique	9
La litbiase biliaire	6
La goutte	3

Ainsi l'obèse n'hérite pas seulement de l'obésité ; il reproduit, en même temps que l'obésité des ascendants, toute la série des maladies auxquelles ces ascendants ont été sujets ; maladies spéciales qu'on retrouve toujours les mêmes dans presque toutes les familles d'obèses, et qui sont aussi celles qu'on découvre dans les antécédents héréditaires ou personnels des malades atteints de lithiase biliaire, comme aussi des diabétiques, des goutteux et des calculeux.

La quantité de sucre consommé par les tissus. (Loc. cit.)

Chauveau, Bernard, Fornara ont établi que le sucre se détruit au niveau des capillaires. Si comme l'a constaté Bernard et comme je l'ai vérifié expérimentalement, le sang d'une artère renferme en moyenne, par kilogramme, 40 centigrammes de sucre de plus que le sang de la veine correspondante, et si, appliquant à l'homme le minimum des différences observées chez les animaux, on

admet que, chez l'homme, un kilogramme de sang perd 20 centigrammes de sucre en passant de l'état artériel à l'état veineux, on en pourra conclure que, dans une révolution circulatoire totale, un homme du poids de 65 kilogrammes consomme un gramme de sucre. En tenant compte des recherches de Hering et de Vierordt, on peut admettre que, pour l'ensemble du sang de tous les organes, la durée moyenne d'une révolution circulatoire totale est de 46",5, ce qui fait 1850 révolutions totales pour une période de vingt-quatre heures. L'homme consomme donc, par jour, au moins 1850 grammes de sucre.

Ce résultat imprévu, que le calcul m'a permis de déduire de données expérimentales inattaquables, entraîne quelques conséquences importantes :

L'oxydation n'intervient que pour une part minime dans la disparition du sucre consommé. Si tout le sucre disparaissait par combustion, l'homme devrait consommer par jour 1973 grammes d'oxygène, au lieu de 720 en moyenne et 850 au maximum. Si tout l'oxygène consommé servait à brûler du sucre, à l'exclusion de toute autre substance, l'oxydation atteindrait la moitié à peine du sucre consommé ; il resterait encore plus d'un kilogramme de sucre disparaissant par un procédé autre que l'oxydation.

Une telle masse de sucre, disparaissant par un procédé ou par un autre, et subissant telle ou telle métamorphose, ne s'accumule ni dans le sang ni dans les tissus et ne s'élimine pas par les émonctoires. Ce sucre sous des états divers reste donc dans l'organisme sans s'accumuler en aucun point; il circule en subissant des métamorphoses. Il est livré par le sang aux tissus qui lui font subir une première transformation ; il est restitué sous un nouvel état au sang par les tissus ; le sang le rend au foie à l'état de glycogène, le foie le restitue au sang à l'état de sucre et le cercle recommence. Il est probable que dans ce cercle nutritif, le sucre joue le rôle de medium; qu'il se combine dans les tissus à quelque radical azoté ; qu'il sort des tissus à l'état de matière azotée, génératrice de glycogène, et que se décomposant dans le foie il fournit, indépendamment du glycogène, quelque substance azotée excrémentitielle ou alibile.

Expérience d'où il résulte que les tissus sont capables de consommer plus de sucre qu'ils n'en consomment réellement. (Octobre 1881. Enseignement oral, 1881-82.)

Chez une chienne de 13k,500, on injecte régulièrement et sans saccade, pendant deux heures, une solution aqueuse de glycose contenant 142 grammes de

glycose par litre de solution, à raison de $0^{cc},5$ toutes les douze secondes. On a ainsi injecté, dans 300^{cc} de solution, 42^{gr}, 60 de sucre. Une glycosurie intense s'est produite, qui a duré pendant $3^{h},44^{m}$ et a cessé $1^{h},44^{m}$ après la fin de l'injection. La totalité des urines recueillie et analysée a montré que cette glycosurie avait emporté $34^{gr},954$ de sucre. La bave, le liquide stomacal, le contenu de l'intestin ne renfermaient pas de sucre. L'animal a donc consommé $7^{gr},646$ de sucre de plus que la quantité qu'il consommait normalement. Cette consommation excédante ayant augmenté graduellement à partir du début, et ayant diminué graduellement à partir de la fin de l'injection, on arrive par le calcul à ce résultat, qu'au moment où elle a été le plus considérable, la consommation excédante a été de 5 milligr. par kilogramme et par minute, et qu'elle a été en moyenne de 2 milligr. 1/2 par kilogramme et par minute.

Donc, dans les conditions anormales d'une hyperglycémie artificielle capable de produire une glycosurie intense, les tissus consomment du sucre, indépendamment du sucre normalement produit et normalement consommé.

Cette consommation excédante, qui paraît avoir atteint 5 milligrammes par kilogramme et par minute, serait en moyenne de $3^{gr},60$ kilogramme et par 24 heures. (2e *addition à l'exposé*, 1884).

Expérience qui permet d'établir la quantité de sucre que les tissus seraient capables de consommer en sus de ce qu'ils consomment réellement (Décembre 1881. Enseignement oral, 1881-82.)

L'expérience précédente m'ayant montré que chaque kilogramme du corps est capable en moyenne de consommer par minute $0^{gr},0025$ de sucre, en sus de la quantité normalement consommée, j'ai cherché à vérifier directement ce résultat par une autre expérience.

Pendant une heure, j'injecte à un chien pesant 4 kilogr., chaque minute, 1/2 centimètre cube d'une solution de glycose à 2 p. 100, soit $0^{gr},0025$ par kilogramme et par minute; la glycosurie ne se produit pas. J'injecte ensuite de la même façon une solution à 3,3 p. 100 : la glycosurie apparaît au bout de 21 minutes.

Je suis donc en droit de dire que chez ces animaux chaque kilogramme était capable de consommer en vingt-quatre heures $3^{gr},60$ de sucre en sus de la consommation normale, ce qui, pour un homme de 70 kilogr., porte la quantité excé-

dante à 252 grammes en moyenne, qui peuvent être introduits en sus du sucre normalement consommé, sans que la glycosurie en résulte. Une quantité excédante de 500 grammes pourrait être consommée dans les cas d'hyperglycémie capables de provoquer la glycosurie. (2ᵉ *addition à l'exposé*, 1884).

Expériences pour déterminer le mode d'action des lésions nerveuses dans la production de la glycosurie. (Août 1881. Enseignement oral, 1881-1882.)

A l'exemple de Schiff, j'ai réussi à produire la glycosurie à la suite de la section du nerf sciatique.

J'ai reconnu que, dans certains cas où la glycosurie ne se produit pas à la suite de cette section, on peut la provoquer par la faradisation du bout central du nerf sectionné.

Enfin j'ai réussi à produire la glycosurie par la faradisation prolongée du tronc du sciatique non sectionné.

Pour savoir si les lésions nerveuses provoquent la glycosurie en augmentant la formation du sucre ou en diminuant la consommation du sucre par les tissus, j'ai fait une série d'expériences dans lesquelles j'ai sectionné le sciatique et le crural d'un côté et pratiqué trois saignées simultanées, l'une dans une artère, les deux autres dans les veines crurales de chaque côté.

Le résultat le plus constant a été :

1° Augmentation du sucre dans le sang de la totalité du système circulatoire ;

2° Toujours plus de sucre dans le sang des artères que dans celui des veines ;

3° Moins de sucre dans le sang de la veine du côté énervé que dans le sang de la veine du côté non énervé.

J'en ai conclu que la suppression de l'action nerveuse sur un tissu permet à ce tissu de consommer plus de sucre, que par conséquent les nerfs modèrent la consommation du sucre par les éléments anatomiques.

J'ai vu, comme Schiff, la section de la moelle dorsale produire la glycosurie. Faisant alors des saignées veineuses simultanées dans un membre postérieur et dans un membre antérieur, j'ai trouvé plus de sucre dans le sang du membre postérieur. J'ai attribué ce résultat, en apparence contradictoire avec les précédents, à ce que, dans les sections transversales de la moelle, il y a augmentation de l'excitabilité du segment inférieur ; que, dès lors, l'action nerveuse modéra-

trice sur les éléments anatomiques se trouvait accrue et que moins de sucre devait être consommé.

Sectionnant le sciatique chez un animal dont la moelle dorsale avait été coupée transversalement et faradisant le bout central du nerf, j'ai vu, sous l'influence de cette faradisation, augmenter le sucre dans le sang veineux du côté opposé, ce que j'ai attribué à une augmentation par voie réflexe de l'influence modératrice que le système nerveux exerce sur les tissus au point de vue de la consommation du sucre.

J'ai cru pouvoir déduire de ces expériences que, dans les glycosuries par lésions nerveuses, la lésion produisait directement, ou indirectement par voie réflexe, une sorte d'arrêt de la nutrition dans la totalité de l'organisme, que le sucre était alors métamorphosé en moindre quantité; et que ce sucre, continuant à être formé comme à l'état normal, s'accumulait au point de provoquer la glycosurie.

Des conditions pathogéniques de la glycosurie. — Essai d'une nouvelle théorie du diabète sucré. (Mal. p. ralent. de la nutrit.)

J'admets avec Bernard et j'ai vérifié expérimentalement que la glycosurie est la conséquence de l'hyperglycémie. J'admets avec Bernard que le sucre du sang vient du foie. J'admets que ce sucre a pour origine les aliments pour une faible part, et les matières protéiques de désassimilation des tissus pour la part la plus importante. J'ai prouvé par le calcul que tout le sucre formé est consommé par les tissus, par oxydation pour une faible part, par copulation pour une part plus importante. J'ai prouvé que la masse de sucre formé et consommé en vingt-quatre heures est très notablement supérieure à un kilogramme. J'ai démontré expérimentalement que, dans les conditions normales, les tissus sont capables de consommer en vingt-quatre heures plus de 250 grammes de sucre de plus que la quantité réellement consommée par eux. Cette avidité des tissus est donc telle que l'hyperglycémie et par suite la glycosurie ne peuvent pas se produire par le fait exclusif d'une augmentation de l'apport alimentaire ou de la production hépatique du sucre, à moins que cette augmentation dans l'ingestion ou dans la production soient tout à fait excessives. Si au contraire la nutrition se ralentit, si les tissus arrivent à consommer dans un temps donné une moindre quantité de matière, si au lieu d'être capables de transformer par jour 250 grammes de

sucre de plus que ce qu'ils transforment réellement, ils ne sont capables d'élaborer que la quantité habituellement consommée plus 100 grammes, on comprend qu'alors l'abus des féculents pourra introduire du sucre au delà de la capacité des tissus, et produire une glycosurie accidentelle ; on comprend même que l'ingestion régulière des aliments pourra produire après les repas une glycosurie passagère régulièrement intermittente. Si l'avidité des tissus pour le sucre est inférieure à la quantité normalement produite par le foie, la glycosurie sera continue avec des phases de recrudescence régulière correspondant aux repas.

Ainsi pour que la glycosurie soit possible, en dehors des abus excessifs de l'apport qui ne se réalisent pour ainsi dire que dans les conditions expérimentales, il faut, au préalable, une diminution de l'activité nutritive des tissus, une entrave à l'assimilation, et il faut que ce ralentissement de la nutrition soit déjà assez considérable, qu'il diminue de plusieurs centaines de grammes la quantité de sucre que les tissus sont capables de transformer normalement en un jour.

Cette condition préalable existant, il reste à déterminer les circonstances qui feront apparaître ou qui augmenteront la glycosurie. J'ai groupé sous trois chefs ces circonstances déterminentes :

1° Tout ce qui empêchera le sucre alimentaire de se fixer dans le foie à l'état de glycogène et permettra à ce sucre de pénétrer dans la circulation générale pour produire une hyperglycémie passagère. Dans cette catégorie rentrent les obstructions de la veine porte et les destructions des cellules hépatiques. C'est l'interprétation des glycosuries intermittentes de la pyléphlébite adhésive, de la cirrhose, de l'empoisonnement par l'arsenic et par le phosphore, de l'ictère chronique par obstruction du canal cholédoque. La glycosurie passagère des nourrices qui survient quand l'allaitement se supprime est due sans doute à ce que le sucre résorbé entre directement dans la grande circulation sans l'intermédiaire du foie ;

2° Tout ce qui activera la formation du sucre dans le foie et surtout l'ingestion exagérée des aliments générateurs de glycogène ;

3° Tout ce qui aggrave le défaut de destruction ou de fixation du sucre dans les tissus. De ce nombre sont surtout les perturbations nerveuses capables d'entraver la nutrition générale, l'insuffisance de l'alimentation, la concentration du sang, le défaut d'eau, l'excès des sels. Dans cette catégorie aussi rentrent les

causes qui s'opposent à la combustion d'une partie du sucre; c'est là que trouvent place ces glycosuries dont l'interprétation nous a été fournie par les beaux travaux de Mialhe.

J'ai publié dès 1873 cette conception qui attribue la glycosurie au défaut de consommation du sucre, reprenant ainsi avec d'autres arguments l'opinion abandonnée de Mialhe. En 1874, Naunyn a exposé des vues analogues.

Mécanisme de la glycosurie. Son utilité. (Loc. cit.)

On admet que le sucre existant en excès dans le sang doit naturellement s'éliminer par les reins. Mais, en réalité, le rein n'a pas tendance à éliminer le sucre. S'il a une action élective sur l'urée pour l'éliminer, il a une action élective sur le sucre pour le retenir. Mais, comme le sel, le sucre fixe autour de lui, dans le sang, son équivalent de diffusion ; chaque gramme de sucre exige l'addition de sept grammes d'eau que le sang puise dans les boissons ou dans les tissus. Ainsi le sucre du sang chez les diabétiques tend à retenir l'eau dans le sang, ce qui explique la diminution de l'exhalation pulmonaire et cutanée ; et l'hyperglycémie, en fixant l'eau, entraînera une augmentation de la masse du sang qui peut aller jusqu'à 400 grammes. Cette augmentation de la masse du sang met en jeu la fonction régulatrice du rein et provoque la polyurie. La polyurie ne tient donc pas à ce que le sucre dialyse à travers le rein en emportant son équivalent de diffusion d'eau ; elle tient à ce que le sucre du sang augmentant l'eau du sang, oblige le rein à sécréter, car le rein est l'organe modérateur de la tension vasculaire et de la masse totale du sang. Ce que la polyurie diabétique élimine, ce n'est pas l'eau de constitution du sang, c'est l'eau que le sucre a fixée autour de lui. Cette eau emporte avec elle le sucre qui l'a attirée dans le sang. Si cette solution sucrée ne se trouvait pas mélangée en proportions variables avec l'urine normale, elle pourrait contenir au maximum 1 partie de sucre pour 7 parties d'eau ; c'est ce qui a été constaté deux fois par Vauquelin et Ségalas, puis par Lehmann. Ces auteurs ont en effet, dans une urine diabétique, trouvé ce chiffre énorme de 140 grammes de sucre par litre. L'eau de cette urine était exactement l'eau de diffusion de sucre qu'elle contenait, 140 grammes de sucre exigeant 980 grammes d'eau de diffusion. On peut dire que ce chiffre de 140 grammes de sucre par litre d'urine est un chiffre qui ne sera jamais dépassé.

La polyurie diabétique élimine donc des quantités de sucre qui peuvent être considérables. Il faut la respecter et la favoriser. Elle ne peut pas être suppléée. Il n'y a pas de fonctions vicariantes pour l'élimination du sucre, pas plus que pour celle de l'urée. Un litre de sueur pourra emporter 5 grammes de sucre et diminuera d'un litre la quantité des urines. Ce litre d'urine aurait pu éliminer 140 grammes de sucre.

L'étiologie du diabète sucré d'après l'analyse de 75 observations personnelles. (Loc. cit.)

J'ai reconnu que l'alimentation excessive peut être invoquée 43 fois sur 100 comme circonstance prédisposante et l'insuffisance du travail musculaire 20 fois sur 100.

J'ai, après Bouchardat et Seegen, mis en évidence l'étonnante fréquence du diabète sucré chez les israélites, et j'ai interprété cette singulière particularité étiologique par le séjour presque exclusif des israélites dans les villes, par la vie sédentaire que leur imposent leurs habitudes de trafic, par l'absence de croisements entre campagnards et citadins, croisement qui dans le reste de la population s'oppose à l'accumulation héréditaire des vices nutritifs engendrés par la vie sédentaire. Chez les juifs au contraire, ces influences accumulées du côté paternel et du côté maternel aboutissent, chez les descendants, à l'obésité et au diabète.

Seegen avait reconnu l'existence du diabète chez d'autres membres de la famille, dans 13 cas sur 100.

J'ai constaté que cette influence héréditaire se rencontre 25 fois sur 100 cas de diabète.

J'ai mis hors de doute, par des exemples nombreux, l'influence provocatrice évidente des secousses nerveuses.

Les relations pathologiques du diabète sucré. (Loc. cit.)

Sur 100 cas de diabète sucré, j'ai trouvé chez d'autres membres de la famille :

Le rhumatisme.	54 fois.
L'obésité.	36
Le diabète.	25

La gravelle	21 fois.
La goutte	18
L'asthme	11
L'eczéma	11
La migraine	7
La lithiase biliaire	7

Chez 100 diabétiques, j'ai trouvé en même temps que le diabète :

L'obésité	45 fois.
Le rhumatisme musculaire	22
La migraine	18
Le rhumatisme articulaire aigu	16
La gravelle	16
L'eczéma	16
La lithiase biliaire	10
Le rhumatisme articulaire chronique	8
L'asthme	2
La goutte	2

Sur trois femmes diabétiques, il y en a une qui souffre de lithiase biliaire.

Cette remarquable fréquence de ces maladies dans les antécédents personnels ou héréditaires des diabétiques m'a conduit à admettre que le même trouble nutritif les tient toutes sous sa dépendance.

Nouvelle systématisation du diabète sucré. (Loc. cit.)

L'homme sain par la glycogénie hépatique fabrique chaque jour près de 2 kilog. de glycose, surtout à l'aide de générateurs azotés et principalement à l'aide de générateurs azotés fournis par la désassimilation des tissus. Les tissus, chez l'homme sain, consomment chaque jour cette quantité de sucre, principalement par combinaison avec quelque substance azotée, accessoirement par oxydation. Mais les tissus sont capables de consommer encore plus de sucre dans le même temps; ils sont capables d'en métamorphoser 250 grammes de plus que ce qu'ils transforment réellement.

Si la nutrition se ralentit, si l'assimilation est moins active, si les principes immédiats sont moins rapidement transformés, on pourra les voir s'accumuler

et provoquer chacune des maladies qui correspondent au défaut d'élaboration de chacune de ces substances : l'ostéomalacie, la phosphaturie, la lithiase biliaire, pour l'accumulation des acides, l'obésité pour l'accumulation de la graisse ; de même les tissus pourront être moins avides de sucre quoique le sucre ne soit pas amoindri dans sa production. Il pourra se faire que l'écart de 250 grammes entre l'avidité des tissus pour le sucre et la production du sucre par le foie diminue, il pourra se faire aussi que cet écart devienne zéro, il pourra se faire enfin que cet écart devienne une quantité négative, que la production l'emporte sur la cousommation. Dans ce dernier cas, il y aura constamment excès de sucre dans le sang ; dans le second cas, il y aura chaque jour excès de sucre dans le sang au moment de l'apport alimentaire de générateurs de glycogène ; dans le premier cas, il y aura accidentellement excès de sucre dans le sang quand un abus alimentaire introduira des quantités exagérées de générateurs de glycogène. Dans tous ces cas, l'hyperglycémie accidentelle, intermittente ou continue, entraînera la fixation dans le sang d'une quantité d'eau représentant l'équivalent de diffusion du sucre anormalement accumulé. L'augmentation de la masse du sang produite par cette accumulation d'eau mettra en jeu la fonction sécrétoire du rein qui expulsera, mélangé à l'urine normale, ce sucre avec son eau de diffusion. Ainsi s'établira, avec une polyurie plus ou moins notable, cette glycosurie, signe révélateur du diabète. Mais la maladie existe déjà avant que la glycosurie s'établisse ; elle existe dès que l'avidité des tissus pour le sucre commence à s'amoindrir ; et c'est par suite des progrès graduels du mal, du ralentissement croissant de la nutrition, que l'on voit successivement apparaître la glycosurie accidentelle, puis la glycosurie intermittente, puis la glycosurie permanente. On comprend aussi comment la lithiase biliaire et l'obésité se trouvent si souvent associés au diabète.

Enfin, comme les vices de la nutrition sont héréditaires, on comprend qu'on rencontre avec une si étonnante fréquence, chez les ascendants des diabétiques, non seulement le diabète, mais toutes les autres maladies que j'ai cru pouvoir attribuer à un ralentissement de la nutrition.

Des relations de l'azoturie avec le diabète sucré.

J'avais insisté antérieurement sur l'indépendance des variations de l'urée et des variations du sucre dans le diabète sucré (1873-1874). Trente-trois observa-

tions que j'ai communiquées à M. Demange, et qui figurent dans sa thèse d'agrégation (*De l'Azoturie*, Paris, 1878), démontrent qu'il n'y a ni rapport direct, ni rapport inverse dans les variations que subit l'élimination de ces deux substances. Ces faits démontrent que l'azoturie n'est pas nécessairement enchaînée à la glycosurie et sont en opposition avec certaines théories du diabète.

Étude clinique sur l'albuminurie diabétique. (Loc cit.)

La fréquence de l'albuminurie diabétique avait été évaluée par Garrod à 10 p. 100, par Senator à 11 p. 100, par Smoler, à 17 p. 100, par v. Dusch à 28 p. 100. Elle est, d'après mes observations, encore plus élevée et atteint 33 p. 100. On peut donc chez le tiers des diabétiques, observer une albuminurie qui n'est pas toujours continue et qui n'a pas tout à fait la gravité pronostique qu'on lui attribuait autrefois.

L'albuminurie diabétique n'est pas particulièrement liée aux glycosuries intenses; elle est plus fréquente chez les diabétiques à glycosurie modérée. On l'observe dans 48 p. 100 des cas de diabète où l'élimination du sucre ne dépasse pas 50 grammes, et seulement dans 14 p. 100 des cas où cette élimination est supérieure à 50 grammes.

L'albuminurie diabétique n'est pas non plus en rapport avec l'azoturie qui est une cause d'aggravation du diabète. D'une part, l'azoturie n'entraîne pas l'albuminurie; en effet, tandis que pour cent diabétiques en bloc, il y a trente-trois albuminuriques, pour cent diabétiques *azoturiques*, il y a seulement vingt et un albuminuriques. D'autre part, l'albuminurie n'entraîne pas l'azoturie : en effet, tandis que pour cent diabétiques en bloc, il y a quarante-cinq azoturiques, pour cent diabétiques *albuminuriques*, il y a seulement vingt-sept azoturiques.

L'albuminurie s'observe donc de préférence chez les diabétiques qui ont peu de sucre et peu d'urée. Elle n'est donc pas l'apanage des diabètes qui seraient graves par l'excès de la glycosurie ou de l'azoturie, mais elle ajoute sa gravité au diabète ou elle dépend de quelque autre circonstance aggravante. En effet, elle a des relations évidentes avec la phthisie diabétique.

D'une part, sur cent diabétiques en bloc, il y a neuf phthisiques ; sur cent diabétiques *albuminuriques*, il y a dix-huit phthisiques. D'autre part, sur cent diabétiques en bloc, il y a trente-trois albuminuriques; sur cent diabétiques phthisiques, il y aurait soixante-six albuminuriques.

Cette albnminurie est due parfois, mais exceptionnellement, à un mal de Bright. Le plus souvent, elle me semble devoir être attribuée à nn trouble de la nutrition, à une malformation de l'albumine. Sonvent en effet, le précipité donné par les réactifs ne se rétracte pas sous l'influence de la chaleur. Cette albuminurie est souvent passagère, mais quand elle a paru une fois elle se reproduit ensuite facilement.

On observe assez souvent chez les diabétiques une albuminurie légère avec urines louches, fétides, dégageant fréquemment des gaz au moment de l'émission. Le microscope démontre dans ces urines des leucocytes peu abondants et des bactéries baciliaires libres ou en chaînettes, mobiles. C'est une de ces cystites infectieuses où il n'est pas toujours possible de découvrir le mode de pénétration de l'agent infectieux. Cet agent a été à tort identifié avec la *torula cerevisiæ* dont il n'a aucun des caractères.

Il ne disparaît jamais des urines, dès qu'il y a été constaté une fois, et persiste même quand la glycosurie a disparu depuis longtemps.

Recherches cliniquss sur l'élimination de l'acids phosphoriqus dans le diabète sucré. — Ostéomalacie et fragilité du tissu osseux dans leurs relations avsc le diabète. (*La Médecina contemporanea*, mai 1884.)

Voici les conclusions de la première partie de ce travail:

1° Dans le plus grand nombre des cas de diabète sucré et en particulier dans les cas de diabète modéré, à glycosurie et à azoturie peu intenses, les phosphates s'éliminent à dose normale et même à dose un peu inférieure à la normale ;

2° L'augmentation de la glycosurie peut s'accompagner d'une augmentation parallèle des phosphates ;

3° Quand la désassimilation augmente chez les diabétiques, quand elle s'élève au-dessus de la normale, cette désassimilation se fait aux dépens des tissus qui fournissent l'urée et aux dépens de ceux qui fournissent l'acide phosphorique, de sorte que l'azoturie s'accompagne de phospbaturie et que la phospbaturie s'accompagne d'azoturie ;

4° Ce parallélisme entre l'élimination de l'urée et celle des phosphates n'existe que pour les cas dans lesquels l'élimination est supérieure à la normale, il n'existe pas lorsque la désassimilation est entravée. On peut observer l'anazo-

turie avec le chiffre normal des phosphates et l'hypophosphaturie avec la dose normale de l'urée ;

5° Il semble que la phosphaturie soit loin d'être la règle dans le diabète sucré ; on l'observe seulement 27 fois sur 100 cas de diabète. Cette proportion oblige cependant à se demander si certains accidents qui se développent au cours du diabète sucré ne peuvent pas être causés secondairement par cette phosphaturie.

Nouvelles recherches cliniques sur l'azoturie dans le diabète sucré. (Loc. cit.)

A mes recherches de 1873 et 1874, sur le même sujet, j'ai pu ajouter de nombreuses observations dont les principaux résultats sont les suivants :

Le chiffre de l'urée variant à Paris, chez l'adulte bien portant, de 19 à 25 grammes par 24 heures, je considère comme à peu près normale toute élimination quotidienne d'urée qui n'est pas inférieure à 18 grammes et qui n'est pas supérieure à 26 grammes. Au delà il y a azoturie, en deçà il y a anazoturie. D'après mes observations, sur 100 diabétiques, 46 élimineraient l'urée en quantité normale, 41 seraient azoturiques, 13 seraient anazoturiques.

D'après mes expériences combinées avec celles de Bischoff et de Voit, chez l'homme sain à l'état d'abstinence absolue avec conservation des boissons, chaque kilogramme du corps élimine en 24 heures 0gr,20 d'urée. Avec la ration d'entretien, cette élimination est de 0gr,33 à 0gr,36. Si à la ration d'entretien on ajoute 100 grammes de viande, le chiffre total de l'urée augmente de 6 grammes.

Chez près de la moitié des diabétiques, avec une ration d'entretien ordinaire, le chiffre de l'urée est normal. Parmi les diabétiques azoturiques, il en est qui instinctivement augmentent leur ration alimentaire ; d'autres gardent leur régime habituel. Chez ces derniers la consomption s'établit et, chez eux, l'azoturie ne peut être attribuée qu'à une désassimilation exagérée. C'est seulement chez les diabétiques azoturiques et polyphages qu'on pourrait se demander si l'azoturie n'est pas la conséquence de la polyphagie. Or j'ai reconnu que chez ces malades, le retour au régime commun, tout en diminuant l'urée, n'empêche cependant pas l'élimination de rester excessive. Chez eux l'azoturie est donc aussi produite par une désassimilation exagérée, et si la consomption ne se produit pas, c'est parce que la polyphagie compense l'azoturie ; ou du moins, elle ne se produit pas tant que la polyphagie compense l'azoturie.

L'azoturie n'engendre donc pas toujours la consomption chez les diabétiques ; la moitié des diabétiques gras présente de l'azoturie. Mais l'azoturie exerce une influence sur la consomption car l'amaigrissement survient chez le tiers des diabétiques azoturiques.

Il m'a paru que ces données statistiques n'étaient pas indifférentes pour l'appréciation clinique des cas particuliers, et que, tout en gardant une signification sévère à l'azoturie, elles dispensent de formuler un pronostic nécessairement grave dans ces cas si fréquents où l'urée est rencontrée en excès dans l'urine d'un diabétique.

Étude clinique sur la phosphaturie dans le diabète sucré. (Loc. cit.)

J'ai rapporté un cas d'ostéomalacie avec phosphaturie qui guérit et auquel succéda un diabète sucré. Deux cas semblables ont été publiés, l'un par J. Teissier, l'autre par Senator. J'ai observé un autre fait qui établit les relations héréditaires de la phosphaturie, de la fragilité osseuse et du diabète. Fils d'un père diabétique et d'une mère diabétique, le malade, obèse depuis l'âge de 20 ans, eut à 30 ans une fracture de la rotule gauche par contraction musculaire. Six mois plus tard, dans une chute il se fracture de nouveau la même rotule. A 32 ans, il a une fracture de la rotule droite par contraction musculaire. Ses urines, riches en urée, 36^{gr},50 en 24 heures, renfermaient 7^{gr},45 d'acide phosphorique dont 3^{gr},55 combinés aux terres et 3^{gr},90 aux alcalis.

Sur un symptôme nouveau du diabète sucré et sur sa valeur pronostique.

Sur quarante et un diabétiques observés en dehors de l'hôpital, douze avaient perdu complètement ou presque complètement leurs réflexes rotuliens. Soit 29 p. 100.

Dans le nombre, deux qui avaient conservé les réflexes les ont perdus ultérieurement, et cette disparition a coïncidé avec une aggravation de la maladie.

Chez deux autres malades les réflexes abolis ont reparu, et cette réapparition a coïncidé avec une amélioration de la maladie.

En rapportant à cent le nombre des malades de chaque catégorie, la mortalité est de 7 p. 100 pour les diabétiques qui ont gardé leurs réflexes ; elle est de 17 p. 100 pour les diabétiques qui n'ont plus leurs réflexes.

A l'hôpital où l'on observe une forme de diabète beaucoup plns grave, sur sept malades six avaient perdu leurs réflexes. Sur ces six, deux sont morts et les quatre autres ont quitté l'hôpital dans un état de consomption grave.

La perte du réflexe rotulien n'appartient pas particulièrement, comme on serait porté à le supposer, à ce qu'on veut appeler le diabète nerveux. Elle appartient soit au diabète grave, soit à la forme grave ou à la période grave du diabète vulgaire.

Ce signe peut apparaître chez les diabétiques qui ont toutes les apparences de la santé. Même dans ces cas, il a une signification pronostique fâcheuse. (2° *addition à l'exposé,* 1884 et *Association franç. p. l'avancem, des sciences*, 1884.)

Etude statistique sur l'étiologie de la goutte. (Mal. p. ralent. de la nutr.)

J'ai appliqué à l'étude étiologique de la goutte la méthode qni m'a servi à établir les relations pathologiques de la lithiase biliaire, de l'obésité, du diabète.

Pour 100 cas de goutte, on trouve chez les ascendants :

La goutte	44 fois
L'obésité	44
Le rhumatisme	25
L'asthme	19
Le diabète	12,5
La gravelle	12,5
L'eczéma	12,5
La lithiase biliaire chez la mère	6
Les hémorrhoïdes	6

Chez 12 malades seulement, il y a absence des causes héréditaires.

Sur 100 cas de goutte, on trouve dans les antécédents personnels du malade :

L'obésité	31 fois
La dyspepsie	31
La gravelle	28
La migraine	19

L'eczéma	19 fois.
Les névralgies.	12
Le rhumatisme articulaire aigu.	9
Le rhumatisme musculaire	9
L'asthme	9
Le rhumatisme articulaire chronique. . . .	6
Le diabète.	3

Ainsi se trouve complétée la série des documents statistiques qui me permettent d'affirmer l'étroite parenté des maladies si dissemblables par leur marche, par leurs symptômes, par leur siège, par leur processus pathologiques, mais qui toutes ont pour caractère commun un même trouble nutritif, parfois acquis, le plus souvent héréditaire, qui aboutit prématurément ou tardivement, tantôt à l'une ou à l'autre de ces maladies, tantôt à plusieurs d'entre elles. Ce trouble nutritif commun, cette diathèse, c'est le ralentissement de la nutrition.

Nouvelles recherches sur la goutte.

Quelques faits nouveaux concernant la symptomatologie de la goutte ont été consignés par un de mes élèves dans sa thèse inaugurale faite à l'occassion de deux cas de goutte observés dans mon service. (Pouzet. *Etude clinique sur deux cas de goutte*. Paris, 1878.)

J'ai résumé de la façon suivante mes observations sur la fièvre goutteuse, ainsi que les tracés thermiques d'un certain nombre d'accès de la goutte aiguë. La température augmente graduellement pendant les premiers jours ; elle est plus élevée d'un degré le soir que le matin ; elle n'est pas en rapport avec le pouls ni avec l'intensité des fluxions ou de la douleur. Si la douleur disparaît sous l'influence du salicylate de soude, la température peut néanmoins rester très élevée. Si, au cours de l'accès goutteux, les fluxions articulaires diminuent d'intensité ou même disparaissent, l'élévation de la température n'en persiste pas moins et peut atteindre 39° le matin et 40° le soir. La température peut s'abaisser d'un degré et demi sous l'influence du sulfate de quinine sans que les fluxions articulaires en soient modifiées au point de vue de la douleur, de la rougeur ou du gonflement. Au déclin de l'accès, la défervescence se produit lentement ; la température rectale peut s'abaisser le matin au-dessous de 37° et être, le soir, voisine de 38°.

J'ai constaté, dans les recrudescences aigues de la goutte chronique, une coloration verdâtre des urines, ou même une couleur verte intense, observées dans les urines acides, ne contenant ni sang, ni pigment biliaire, et en dehors de toute intervention médicamenteuse. La nature de cette matière colorante est encore indéterminée.

J'ai observé fréquemment, au cours de l'accès de goutte, des atrophies musculaires rapides occupant certains groupes de muscles situés au-dessus des jointures affectées, les muscles de la partie postérieure de l'avant-bras pour l'arthrite goutteuse du poignet, le triceps fémoral pour l'arthrite du genou. Ces atrophies qui disparaissent assez rapidement après la cessation des fluxions m'ont paru être analogues aux atrophies musculaires signalées dans d'autres affections articulaires et, en particulier, dans les hydarthroses, les arthrites traumatiques, les entorses du genou.

De mes observations relatives à l'emploi du salicylate de soude dans l'accès de goutte, il résulte que ce médicament qui, le plus souvent, calme la douleur d'une façon remarquable, n'a en général qu'une influence peu sensible sur la fluxion articulaire ; qu'il ne modifie pas notablement la marche de l'accès ; qu'il n'empêche pas le développement de nouvelles fluxions, même pendant l'administration des doses élevées.

Guidé par ce que l'on sait de l'action avantageuse des iodures dans la goutte chronique et de l'utilité des sels de lithine dans cette maladie ; ayant reconnu, d'autre part, que les solutions d'iodure de lithium, même absolument neutres, dissolvent rapidement l'acide urique et exercent une même action dissolvante sur l'urate de soude, j'ai employé l'iodure de lithium à l'intérieur en dehors des accès et obtenu sous cette influence une diminution du volume des concrétions tophacées, diminution constatée à l'aide de mensurations régulières.

De la pathogénie des hémorrhagies.

Historique. — Éruption (Eurypbon). Corrosion (Asclépiade). Anastomose (Érasistrate). Expression (Bacchius). Vulnérations. Hémorrhagie avec incisure ou sans incisure (Hérophile). Éruption, vulnération, putridité (Cœlis Aurelianus). Diapédèse. — Anastomose, diabrose, diérèse, diapédèse, rhexis (Démétrius d'Apamée). Galien, sa critique par Paracelse. Van Helmont. Willis. Stahl. Hoffmann. Cullen. Boerhaave, Lordat. Latour. Bichat. Broussais. Cruveilhier.

Des conditions essentielles des hémorrhagies. — Hydrodynamique. Pseudo-hémorrhagies, histoire et critique. Diapédèse expérimentale. Des prétendus orifices des capillaires.

Des ruptures vasculaires dues à une exagération de la tension du sang. — Modifications de la tension du sang dans les petits vaisseaux. Limite de la résistance des petits vaisseaux. Hémorrhagies par augmentation de la tension artérielle. Hémorrhagies par augmentation de la tension veineuse. Hémorrhagies par actions vaso-motrices.

Des ruptures vasculaires dues à une diminution de la pression des parties extérieures aux vaisseaux. — Hémorrhagies pleurales et péricardiques. Hémorrhagies des plongeurs, 1° plongeurs à nu; 2° plongeurs en cloche. Hémorrhagies de la décompression après le séjour dans l'air comprimé. Des prétendus ramollissements hémorrbagipares. Des hémorrhagies par fluxions collatérales.

Des ruptures vasculaires par diminution de la résistance des vaisseaux. — Vaisseaux de la rate. Vaisseaux jeunes. Hémorrhagies du nouveau-né. Hémorrbagies méningées. Hématomes de l'oreille. Traumatismes. Ulcérations. Anévrysmes. Fragilité artérielle congénitale et acquise. Endartérite et périartérite. Athérome. Altérations amyloïdes.

Interprétations pathogéniques dans les diverses hémorrhagies. — Menstruation. Hémorrhagies supplémentaires et critiques. Intoxications. Pyrexies typhodes. Fièvres éruptives. Tuberculose. Cancer. Maladies du foie. Maladies de la rate. Purpura. Scorbut. Maladies des reins. Maladies palustres. Hémopbilie. Hémathydrose.

Critique des influences que les augmentations de la tension sanguine exercent sur les petits vaisseaux.

Je crois avoir établi théoriquement que dans toutes les causes d'augmentation de la fluxion des petits vaisseaux, les capillaires et les artérioles peuvent présenter parfois une diminution dans la tension, tandis qu'il n'est pas un seul cas où les veinules n'aient à subir une augmentation de pression. Qu'une veinule, cédant à cet effort, se dilate passivement, cette ampliation de sa surface intérieure augmente d'autant la poussée latérale du saog et affaiblit le vaisseau, qui s'amincit et cède enfin à l'effort du sang, lequel augmente incessamment. J'ai appliqué à la patbogénie des bémorrhagies ces données dont l'intelligence a été facilitée par des figures schématiques. (*Pathogénie des hémorrhagies.*)

Examen critique des accidents produits par le séjour dans l'air comprimé.

J'ai cherché à expliquer la pâleur de la face, la petitesse et la dépressibilité du pouls, au début de la compression, par la diminution de volume des gaz intestinaux et le refoulement des parois abdominales, lesquelles, par leur tonicité, tendent à faire le vide dans l'abdomen et à y accumuler le sang des autres organes. Par un effet inverse, au moment de la décompression, le sang amassé dans l'abdomen reflue brusquement vers les autres organes, dont les vaisseaux pourraient céder au moment de ce reflux.

J'ai invoqué aussi comme cause d'hémorrhagies, au moment de la décompression, le dégagement, dans l'intérieur des vaisseaux, de gaz dissous en excès sous l'influence des fortes pressions; seulement j'ai imaginé que ce gaz devait être de l'acide carbonique ; les expériences de M. Bert devaient établir plus tard qu'il se fait, en réalité, un dégagement intra-vasculaire de gaz azote. (*Pathogénie des hémorrhagies.*)

Expériences sur la production des hémorrhagies capillaires.

Ces expériences, entreprises avec la collaboration de MM. Lépine et Nicaise, ont démontré :

1° Que les capillaires de la peau d'un adulte bien portant peuvent ne se rompre que sous l'action d'une pression intérieure de 78 centimètres de mercure;

2° Que la pléthore excessive due à l'injection lente de grandes quantités de liquide dans le sang peut produire des hémorrhagies sous-conjonctivales, sous-pleurales, médiastines, rénales;

3° Que la ligature de l'aorte, au-dessous des artères rénales, provoque des hémorrhagies des reins beaucoup plus accusées dans le rein dont la veine a été préalablement liée;

4° Que la section du grand sympathique au cou ne suffit pas pour produire des hémorrhagies, mais que si on y joint l'augmentation de la tension artérielle due à la ligature de l'aorte, des ecchymoses se produisent dans l'oreille énervée; que ce résultat ne peut être obtenu, toutefois, que chez des animaux jeunes, la même expérience ne produisant pas d'hémorrhagies chez l'adulte, même si on y ajoute la ligature des quatre jugulaires. Cette expérience confirme l'opinion

émise par M. Virchow touchant la fragilité des vaisseaux jeunes. Dans le même ordre d'idées, j'ai vu l'augmentation de la tension artérielle produire des hémorrhagies du thymus à l'exclusion de tous les autres organes. (*Pathogénie des hémorrhagies.*)

Des tachee ecchymotiqnee dn dos dee maine et dse avant-bras chez lee vieillarde.

Improprement désignées sous le nom de taches scorbutiques, elles semblent avoir été rangées par M. Duchassaing, dans le prétendu scorbut des vieillards, et seraient à ce titre pour cet auteur un signe prémonitoire de l'apoplexie (hémorrhagie cérébrale). Ces ecchymoses, fréquentes chez les vieillards à système artériel très athéromateux, m'ont paru devoir être considérées comme des infarctus de la peau et du tissu cellulaire sous-cutané et seraient plutôt des signes avant-coureurs du ramollissement cérébral. (*Etude sur quelques points de la pathogén. de l'hémorrh. cérébr. Pathogénie des hémorrhagies.*)

Observation de foyers hémoptoïques dn ponmon en relation avec dee thromboeee des veines pulmonairee.

Observation recueillie dans le service de M. le professeur Bébier, à l'hôpital de la Pitié en 1867. (*Soc. de Biologie.*)

De la prétendue action hémorrhagipare dee alcalins.

Histoire, critique et expériences. — Les alcalins augmentent la fluidité du sang et ne produisent pas les hémorrhagies, mais ils peuvent rendre abondantes et durables les hémorrhagies accidentelles en s'opposant à l'hémostase. (*Pathogénie des hémorrhagies.*)

Affinitée entre la eorofule et l'arthritisme au point de vue du ralentiseement de la nutrition.

Dans mon cours de 1884, j'ai étudié les diathèses, leur pathogénie et leur traitement. J'ai défini la diathèse un trouble permanent de la nutrition qui prépare, provoque et entretient des maladies différentes par leur siège et leurs lésions ; j'ai dit que c'est un mode particulier de la vie de l'individu, un tempérament morbide. Après avoir passé en revue les opinions de nos devanciers sur cette question, j'ai admis qu'il y a lieu de réduire les diathèses à deux, l'arthri-

tisme et la scrofule. Je n'ai pas méconnu les relations qui existent entre la diathèse scrofuleuse et la tuberculose, maladie parasitaire; j'ai admis que la première constitue un terrain de prédilection pour l'éclosion de la seconde.

L'enfance d'un scrofuleux est caractérisée par la fréquence excessive avec laquelle il contracte certaines maladies simples congestives, hypercriniques ou inflammatoires des téguments et des muqueuses, par l'intensité du retentissement de ces maladies sur le système ganglionnaire et leur faible tendance à la réparation. La fin de sa vie est amenée souvent par des maladies de déchéance. C'est à l'observation des malades et à la statistique clinique que j'ai demandé les preuves de l'existence de l'arthritisme et de la scrofule.

Pour l'arthritisme j'ai montré que la cause de cette diathèse résidait dans une mauvaise utilisation de la matière, dans un ralentissement de la nutrition. Je n'ai pu faire la même démonstration pour la scrofule ; mais, en invoquant certaines analogies, j'ai pu dire qu'il existe une relation pathogénique entre l'arthritisme et la disposition scrofuleuse. Dans la pathogénie de la scrofule entre pour une grande part le ralentissement de la nutrition; chez les scrofuleux, la matière n'est pas poussée d'ordinaire jusqu'à ses dernières transformations. Les sédiments uratiques, les graisses, les acides gras volatiles se présentent aux émonctoires en quantité excédente, ainsi que l'atteste l'odeur de l'haleine et des excrétions, le squelette est appauvri en matières minérales.

D'ailleurs, la descendance des arthritiques est souvent scrofuleuse ; chez les enfants des goutteux et des diabétiques, comme chez les jeunes scrofuleux, on remarque fréquemment une tendance aux manifestations catarrhales ou fluxionnaires cutanées et muqueuses. Ce n'est que plus tard que les différences éclatent. La résolution de ces maladies, rapide et complète chez les premiers, est lente et imparfaite chez les seconds.

En outre, si vous placez des scrofuleux dans de bonnes conditions hygiéniques et que vous les guérissiez, ils deviennent des arthritiques de l'avenir ; ultérieurement, ils feront leur évolution morbide du côté du rhumatisme, de la goutte, du diabète.

Sans doute, outre le ralentissement de la nutrition, il existe dans la scrofule une inconnue à dégager. Mais il n'est pas moins évident qu'il y a entre la scrofule et l'arthritisme des affinités attestées par la clinique et l'évolution morbide, affinités en faveur desquelles témoigne encore l'utilité, dans la curation de la scrofule, de tous les moyens thérapeutiques qui activent la nutrition.

MALADIES PAR INFECTION

De l'origine intestinale de certains alcaloïdes normaux ou pathologiques
(*Société de biologie*, 5 août 1882, et *Revue de médecine*, 10 octobre 1882.)

Dans une note présentée à la Société de biologie, le 5 août 1882, j'ai indiqué les résultats de recherches que je poursuis depuis le mois de mars 1881 et qui m'ont amené à la découverte d'alcaloïdes dans les urines au cours de certaines maladies infectieuses. J'ai signalé les analogies chimiques qu'ils présentent avec les ptomaïnes, dont l'étude due à Selmi (de Bologne) et à M. Gautier, a été reprise par MM. Brouardel et Boutmy, et j'ai exprimé cette opinion qu'ils semblaient être fournis par la désassimilation d'agents infectieux plutôt que par l'élaboration vicieuse de la matière par les cellules animales. D'après cette conception, les alcaloïdes morbides, comme les alcaloïdes cadavériques, comme les alcaloïdes putrides, seraient des alcaloïdes végétaux.

Mais M. Pouchet avait démontré qu'il existe des alcaloïdes dans les urines normales. J'y ai constaté leur présence, mais en mondre quantité que dans les urines des maladies infectieuses, de la fièvre typhoïde par exemple.

Je suis arrivé à cette conviction que ces alcaloïdes des urines normales viennent du tube digestif où ils ont été élaborés par les agents des putréfactions qui s'y opèrent, qu'ils sont encore des alcaloïdes végétaux.

Ces alcaloïdes sont multiples; il en est qui sont solubles dans l'éther, d'autres dans le chloroforme; ces derniers sont généralement plus abondants que ceux qui sont solubles dans l'éther. Traités par l'iodure double de potassium et de mercure, il en est qui donnent un précipité insoluble à froid, à la façon de la quinine ou de la strychnine; il en est qui donnent un précipité à peine marqué à la façon de la morphine, mais qui précipitent abondamment par le réactif iodo-ioduré.

La formation du bleu de Prusse en présence du ferricyanure de potassium et du perchlorure de fer se fait plus lentement à l'aide des alcaloïdes extraits par le chloroforme.

Quand les alcaloïdes sont abondants dans les matières fécales, ils sont

abondants aussi dans les urines. Quand une variété d'alcaloïdes prédomine dans les matières fécales, c'est aussi cette variété qui prédomine dans les urines. Quand, par la désinfection du tube digestif, on empêche l'absorption ou la formation des alcaloïdes dans l'intestin, on voit diminuer les alcaloïdes des urines.

Il y a toujours moins d'alcaloïdes dans les urines que dans les matières fécales.

Toutes ces raisons me semblent démontrer que les alcaloïdes se forment dans le tube intestinal, sont partiellement absorbés à la surface de la muqueuse, puis éliminés par les reins.

Production expérimentale de l'herpès circiné par l'inoculation de l'herpès tonsurant.

Cette expérience, faite le 29 juillet 1859, qui confirme et complète celle de M. Deffis (1836), est la démonstration de l'identité de nature de l'herpès circiné et de l'herpès tonsurant, identité en faveur de laquelle militaient des considérations cliniques invoquées en 1850 par M. Cazenave, en 1852 par MM. Malherbe et Letenneur, en 1853 par M. Bazin, en 1855 par M. de Bærensprung. (*Étud. expérim. sur l'identité de l'herpès circiné et de l'herpès tonsurant.*, 1858.

Contribution à l'anatomie du « trichophyton tonsurans ».

La description donnée en 1846 par Malmstem du végétal découvert par M. Gruby, en 1844, dans la teigne tondante, avait été reproduite sans modification par M. Ch. Robin (1853) et par M. Küchenmeister (1855). Le trichophyton était considéré comme un végétal uniquement composé de spores et ne présentant pas de mycélium. J'ai découvert ce mycélium en 1859 sur deux plaques d'herpès circiné obtenues en inoculant sur mou avant-bras des cheveux de teigne tonsurante.

La période d'incubation du végétal inoculé est de dix jours. Pendant les premiers jours il est exclusivement constitué par un mycélium formé de tubes dont le diamètre varie de 0^m,004 à 0^m,007. Ces tubes sont longs, flexueux, ramifiés et anastomosés. Sur quelques-uns on voit des intersections à des intervalles inégaux. La plupart renferment des spores très petites dans leur intérieur; les plus gros sont vides.

Le système végétatif de trichophyton siège exclusivement dans la couche profonde de l'épiderme et dans la gaîne épidermique des poils.

La substance pileuse qu'on avait donnée comme l'habitat exclusif du trichophyton ne se laisse pénétrer que par le système reproducteur. La durée du mycélium est très courte. On ne le trouve que sur la périphérie de l'herpès dans les points envahissants. On ne trouve que des spores dans la partie évidée.

J'ai également constaté le mycélium du trichophyton dans la teigne tonsurante à sa période initiale et dans le sycosis aigu. Dans tous ces cas, il siégeait dans la gaîne épidermique.

Cette description du système végétatif complète et corrige l'observation de M. de Bærensprung qui, découvrant le végétal dans l'herpès circiné (1855), n'avait vu et figuré que des spores et des tubes moniliformes. (*Étud. expérim. sur l'ident. de l'herp. circ. et de l'herp. tons.*)

Des épidémies d'herpès circiné dans les asiles d'aliénés.

Aux épidémies d'herpès circiné observées par M. Girard de Cailleux à Auxerre et par M. Bini à Florence, j'ai pu ajouter la relation de deux épidémies observées par moi, l'une à l'asile de Sainte-Gemmes, l'autre à l'asile de l'Antiquaille. (*Rech. nouv. sur la pellagre*, p. 118.)

Sur les migrations des embryons de trichine.

Dans des expériences faites en 1862 sur des lapins, j'ai constaté la présence et la migration dans le sang des embryons de trichine. La pénétration dans les vaisseaux se faisant à travers la muqueuse intestinale vers le douzième jour après l'ingestion de la viande infectée et coïncidant avec la fièvre infectieuse qui se développe après cette période dite d'incubation, j'ai cru pouvoir admettre que les embryons perforent de nouveau les vaisseaux pour se loger enfin dans les faisceaux musculaires. J'ai recherché si cette perforation s'effectuait sur les vaisseaux placentaires ; mais je n'ai pas pu constater leur pénétration dans le système vasculaire du fœtus. (*Congrès médico-chirurgical de Lyon*, 1874.)

Phthisie des oiseaux.

J'ai constaté dans les sacs aériens du perroquet une altération qui avait tous les caractères extérieurs des masses caséeuses de la phthisie et qui était consti-

tuée exclusivement par un tassement du mycélium de l'aspergillus nigricans (*Soc. de Biologie*, 1864.)

Tuberculose et phthisie pulmonaire.

Exposé de la question.
Examen des données fournies par l'anatomie pathologique.
Examen des données fournies par la clinique.
Examen des données fournies par l'expérimentation.
Conclusions.

Dans ce travail d'histoire et de critique, j'ai cherché à résumer les opinions antérieures et à fixer l'état de la question en 1867.

Après avoir indiqué les diverses acceptions des mots *phthisie* et *tubercule*, j'ai montré comment l'opinion de Laennec, qui admettait l'identité des granulations grises et des masses caséeuses du poumon, était ébranlée par les travaux plus récents, qui assignaient pour siège aux masses caséeuses les alvéoles pulmonaires, et qui plaçaient les granulations dans le tissu conjonctif interstitiel ; par les recherches contemporaines qui assimilaient les masses caséeuses à la pneumonie et faisaient de la granulation un produit spécial. Puis, reconnaissant la fréquence de la coexistence des deux lésions, j'ai montré, dans une étude critique et historique, quelles opinions avaient été émises touchant leur subordination. J'ai poursuivi cette étude au point de vue de l'anatomie pathologique et au point de vue de la clinique.

Syphilis héréditaire tardive, avec altérations spéciales des poumons et des reins.

Chez un jeune garçon, qui succomba à une affection méningée provoquée par des gommes du crâne et chez lequel j'ai cru être en droit de porter le diagnostic de syphilis héréditaire tardive, j'ai constaté, avec l'assistance de M. Cornil, une altération singulière et non décrite des fibres élastiques de la trame pulmonaire ; elles avaient l'aspect vitreux et présentaient des cassures nettes très nombreuses, qu'on provoquait par la dilacération et qui étaient de tous points comparables aux éclats de verre. Chez le même sujet les glomérules des reins, en grand nombre, étaient remplis de concrétions de phosphate de chaux. (Inséré dans *Leçons sur la syphilis de Cornil*, 1879.)

Recherches sur les éruptions générales de vaccine, en collaboration avec M. Sordet.

Dans ce travail fait à l'occasion d'un cas d'éruption générale de vaccine, nous avons exposé l'état de la question, reproduit les faits antérieurs, discuté les opinions et tracé le tableau des autres affections cutanées que peut provoquer l'éruption de la vaccine. (*Gaz. méd. de Lyon*, 1858. — *Annuaire de la syphilis et des maladies de la peau*, 1859.)

De l'iritis varioleuse.

Dès l'année 1858, j'ai recueilli des observations d'iritis varioleuse dont j'ai pu observer douze cas pendant l'épidémie de 1870. Cette inflammation de l'iris n'est pas le résultat d'une irritation de voisinage telle qu'une pustule de la paupière, de la cornée ou de la conjonctive. Elle survient au moment de la dessiccation et se montre parfois en coïncidence avec la péricardite et l'arthrite. Elle m'a paru mériter de prendre place à côté des manifestations pseudo-rhumatismales des fièvres éruptives. (*Soc. de Biologie*, 1870.)

Étiologie de la fièvre typhoïde.

Dans cette étude de critique et d'histoire, j'ai cherché à mettre en lumière les faits qui démontrent la contagion de la fièvre typhoïde et ceux qui prouvent son développement par infection ; je n'ai pas trouvé suffisants les arguments invoqués pour établir sa spontanéité et j'ai cru pouvoir affirmer ces conclusions : Le germe morbifique est capable de se développer dans les matières animales en putréfaction qui deviendraient alors foyers d'infection, et dans l'organisme humain vivant qui deviendraient alors foyers de contagion. Ce germe morbifique, qu'il vienne des foyers d'infection ou des individus contaminants, peut souiller l'air, le sol et l'eau. Il peut être disséminé par l'homme, par les objets contaminés, par l'air et surtout par l'eau alimentaire. Le rôle des réservoirs et des conduits de vidange défectueux, mal entretenus ou mal construits, est démontré, qu'on les considère comme agents d'infection ou comme agents de contagion médiate. Le rôle des variations de niveau de la nappe d'eau souterraine n'est pas clairement établi. (*Congrès médical international de Genève*, 1877.)

Des néphrites infectieuses.

Mes recherches sur les maladies infectieuses m'ont amené à démontrer que certaines néphrites, dans ces maladies, étaient produites par l'élimination de micro-organismes par la voie rénale.

Etant donnée la conception des maladies infectieuses, telle qu'elle se dégage de tant d'observations récentes, on conçoit que les microbes puissent s'arrêter dans les vaisseaux des reins, s'y accumuler et modifier l'état anatomique, soit par anémie, soit par congestion collatérale, soit par traumatisme direct et que, dans ce cas, les microbes apparaissent dans l'urine.

En faveur de cette pathogénie, des données éparses existaient déjà dans la science. Kölliker junior, Birch-Hirschfeld, Klebs, avaient constaté l'accumulation des microbes dans les vaisseaux des reins dans plusieurs maladies infectieuses. A la suite de l'injection de spores dans le sang, Conheim les a vues s'éliminer par les urines, et Marix a vu se développer l'albuminurie.

Sur 65 malades atteints de fièvre typhoïde, j'ai vu 21 fois survenir une albuminurie à albumine rétractile. Chez ces 21 malades, j'ai trouvé en même temps dans l'urine des bactéries bacillaires qui ont disparu en même temps que l'albumine. Les bactéries faisaient défaut chez les 44 autres malades dont les urines ne renfermaient pas d'albumine rétractile. Sur ces 21 typhiques, 9 ont succombé et l'autopsie a révélé la présence dans le tissu du rein de bactéries bacillaires indépendamment des lésions épithéliales de la néphrite transitoire des pyrexies.

Cette démonstration faite pour la fièvre typhoïde, j'ai pu la poursuivre dans quatorze autres maladies infectieuses, à savoir :

Fièvre puerpérale;
Fièvre herpétique;
Rougeole;
Érysipèle de la face;
Angioleucite érysipélateuse;
Ostéomyélite;
Amygdalite aiguë infectieuse;
Pseudo-rhumatisme;
Typhlite ulcéreuse;
Dysentérie;

Angine diphthéritique;
Phthisie pulmonaire;
Bronchite purulente;
Rage.

D'autres auteurs ont depuis établi le même fait dans la scarlatine maligne, la variole, l'endocardite ulcéreuse, la méningite cérébro-spinale. C'est donc là un processus tout à fait général.

Le cortège symptomatique m'a paru le plus souvent masqué par celui de la maladie infectieuse protopathique; il peut quelquefois prendre une grande importance.

L'époque d'apparition m'a semblé variable, quoique le plus souvent ces néphrites se montrent aux périodes graves de la maladie.

La durée moyenne des néphrites infectieuses est de trois à huit jours. Elles assombrissent le pronostic immédiat et peuvent de plus, dans quelques cas, être le point de départ de néphrites chroniques.

En dehors de la question de pathogénie, j'ai montré que ces faits devaient nous obliger à compter avec les urines comme moyen de contamination, point important pour l'hygiène publique. (Communication faite au Congrès de Londres, 1881. *Revue de médecine*, août 1881.)

L'amygdalite aiguë, maladie infectieuse.

Dès 1880, j'ai enseigné, et en 1881, j'ai écrit que l'amygdalite aiguë, l'angine tonsillaire simple, doit être considérée comme relevant de l'infection. Cette opinion est fondée sur sept obervations personnelles.

Dans quatre cas, j'ai vu cette phlegmasie se compliquer de néphrite infectieuse, avec présence de bactéries bacillaires dans l'urine. Une fois la néphrite, guérie en même temps que l'amygdalite, récidiva seule au bout d'une douzaine de jours et s'accompagna d'un état typhoïde qui aboutit à la mort. Une autre fois la néphrite développée huit jours après le début devint une néphrite chronique. Dans les deux autres cas, il s'agit du père et de la fille, pris simultanément d'angine, tous deux eurent une albuminurie transitoire avec bactéries dans les urines.

Dans deux cas, j'ai vu l'angine tousillaire aiguë se compliquer à son déclin de pseudo-rhumatisme à forme presque chronique, occupant surtout les jointures des doigts et intéressant surtout les tissus fibreux péri-articulaires. Dans

les deux cas, il y avait rétraction de l'aponévrose palmaire. L'une des malades a guéri, l'autre a été perdue de vue.

Enfin, chez un septième malade, j'ai pu recueillir le pus d'une amygdalite phlegmoneuse, au moment de l'ouverture, et reconnu la présence dans ce liquide d'une énorme quantité de bactéries bacillaires courtes et très minces. (*Enseignement oral*, 1880-81.)

Note sur l'agent infectieux de la blennorrhagie, son siège principal, son mode d'action, sa valeur diagnostique.

Après la découverte illusoire de Donné en 1844 et celle aussi peu convaincante de Jousseaume en 1862, Hallier semble avoir vu, le premier, en 1872, le parasite de la blennorrhagie. Il a été vu de nouveau en 1873 par Salisbury. En 1878 j'ai constaté sa présence à l'état frais, vivant et mobile dans l'intérieur de quelques rares leucocytes. Mais c'est en réalité Albert Neisser qui l'a démontré en 1879.

Bokai et Finkelstein, Watson Cheyne, Weiss en 1880 ; Leistikow en 1882 ; Bockhardt, Sternberg, Petrone en 1883, ont confirmé ou rectifié les descriptions de Neisser.

D'après ces travaux que j'ai vérifiés sur tous les points, on peut affirmer que l'on trouve constamment dans les humeurs de la blennorrhagie aiguë ou chronique, de la blennophthalmie aiguë ou chronique, de l'ophthalmie des nouveau-nés, un végétal toujours semblable à lui-même, qui présente les caractères suivants :

A l'état frais, il est mobile, sphérique, peu réfringent, à contours peu nets. Coloré par le violet de méthyl ou la fuchsine et monté dans le baume, il se présente sous formes de sphères très colorées, très nettes, très régulières, presque toutes d'égale grosseur, d'un diamètre un peu inférieur à un millième de millimètre. On en trouve généralement peu dans le liquide intercellulaire; mais c'est là seulement qu'on arrive à découvrir quelques éléments associés en 8 ou en courts chapelets.

Presque tous les éléments parasitaires sont renfermés dans l'intérieur de leucocytes qu'ils distendent en refoulant la masse nucléaire. Tout leucocyte qui en contient, en renferme un assez grand nombre, de huit à trente; les leucocytes qui en renferment sont rares, un sur trente à un sur cent. Dans les leucocytes, les microbes sont régulièrement groupés, séparés les uns des autres par

un espace sensiblement égal à leur diamètre. Ces caractères n'appartiennent qu'au muco-pus blennorrhagique. Ils sont tellement reconnaissables que j'ai pu les utiliser pour le diagnostic. La recherche des micrococcus de la blennorrhagie peut rendre, dans les cas difficiles, les mêmes services que la recherche du bacille tuberculeux dans les phthisies douteuses.

J'ai ajouté un point à la description anatomique. Il a trait au siège principal du microbe. On n'admet pas généralement que l'épithélium puisse être envahi par le microbe ; tout au plus, au dire de quelques observateurs, pourrait-il être envahi accessoirement et par la surface.

Pour moi, l'épithélium est son siège principal et c'est en attaquant l'épithélium qu'il joue uo rôle pathogénique. Sur trois cellnles, deux sont atteintes. Les microbes les pénètrent par centaines, y formant de une à quatre colonies. Le noyau peut être envahi ; il devient poreux, comme spongieux, et finit par se fragmenter en blocs inégaux entre lesquels on distingue les microbes.

J'ai fait, en 1879, des cultures de ce microbe et les ai inoculées sans succès aux animaux. Bokai, en 1880, et Bockhardt, en 1883, ayant réussi à produire la blennorrhagie par l'inoculation des cultures, j'ai repris récemment (21 janvier 1884), mais sans succès, ces tentatives en inoculant une cinquième et une sixième culture sur la conjonctive d'un malade totalement aveugle et atteint d'un pannus double, maladie dans le traitement de laquelle l'inoculation blennorrhagique compte de nombreux succès. (2e *addition à l'exposé*, 1884, et *Annales de dermatologie*, 1884.)

Note sur la culture du microbe de la morve et sur la transmission de la maladie à l'aide des liquides de culture, en collaboration avec MM. Capitan et Charrin.

Les recherches poursuivies dans mon laboratoire, depuis le mois de novembre 1881, m'ont permis de reconnaître dans les humeurs comme dans les organes malades de l'homme ou des animaux atteints de morve, l'existence d'un microbe qui avait été vu déjà par MM. Christot et Kiener, en 1868.

Nous avons cultivé ce microbe en partant de l'homme et en partant du cheval, et reproduit la maladie en inoculant les liquides de culture chez le cobaye et chez le chat.

Dans une des nombreuses séries d'inoculation, une cinquième culture provenant d'un chancre morveux d'un cheval a été inoculée à un cobaye dans le tissu cellulaire sous-cutané ; les produits morbides de ce cobaye ont donné la

morve à un chat ; cet animal l'a transmise, toujours par voie d'inoculation, à deux petits chats, et l'un d'eux a servi à inoculer un cobaye : ce dernier animal est mort morveux, et ses granulations ont transmis la morve à un âne. Ainsi, le microbe de la morve, à sa cinquième culture, a pu reproduire la maladie typique sous sa forme aiguë chez le solipède.

Ces résultats ont été confirmés par de nouvelles expériences faites devant une commission nommée par l'Académie de médecine, et que M. Bouley a fait connaître dans son rapport.

Une cinquième et une sixième culture de morve chevaline ont produit, chez deux ânes, la morve aiguë avec tous ses symptômes et toutes ses lésions. (*Bulletin de l'Académie de médecine*, séance du 28 décembre 1882.)

Observations cliniques et recherches expérimentales sur le choléra.

Dans cette communication, j'expose les résultats des observations que j'ai pu faire pendant l'épidémie cholérique de 1884 : c'est d'abord la transformation différente chez les cholériques et chez l'homme sain de la naphtaline administrée chez les premiers à la dose de 5 grammes par jour. Cette transformation anormale se traduit par la présence dans les urines d'une matière colorante d'un violet intense soluble dans l'éther ; ce fait que je n'ai observé en dehors du choléra que dans un cas d'atrophie jaune aiguë du foie et dans un cas de fièvre typhoïde est le signe, à mon avis, d'une élaboration anormale de la matière, d'une perversion de la nutrition.

J'ai constaté, en outre, un myosis intense chez les cholériques qui présentaient de l'anurie ; ce myosis existe dans les accidents urémiques dépendant d'une affection autre que le choléra, et il indique chez les cholériques l'apparition de ces accidents urémiques.

L'observation clinique m'a permis également de me renseigner sur la valeur de la doctrine pathogénique du choléra de R. Koch, doctrine se résumant en ces trois points :

1° Le choléra est une maladie infectieuse dont le bacille-virgule est l'agent pathogène ;

2° La cavité intestinale est l'habitat exclusif de ce bacille ;

3° Ce bacille, ne pénétrant ni dans le sang, ni dans la lymphe et ne se répandant pas dans les tissus, ne peut produire les accidents généraux du choléra par intoxication ; il doit donc sécréter dans la cavité intestinale une matière véné-

neuse qui, absorbée à la surface de l'intestin, détermine l'empoisonnement de tout l'organisme.

J'ai cherché à rendre la cavité intestinale inhabitable pour les microbes, en faisant l'antisepsie intestinale au moyen des médicaments que j'emploie d'ordinaire dans ce but, l'iodoforme (à la dose de 1 gramme) et la naphtaline (à la dose de 5 grammes). Si l'agent pathogène, comme le veut Koch, habitait exclusivement la cavité intestinale, je devais ainsi maîtriser le choléra ; cette thérapeutique fondée sur la théorie de Koch ne m'a pas donné le résultat que j'étais en droit d'en attendre, mais cet insuccès prouve que l'agent pathogène du choléra n'habite pas exclusivement l'intestin.

Des cas de récidives sont survenus chez des malades encore soumis à l'antisepsie intestinale, des cas de choléra se sont déclarés chez des typhiques également soumis à l'antisepsie intestinale. Or, chez ces malades l'intestin était inhabitable pour les microbes, et si le poison réapparaissait chez les uns, apparaissait pour la première fois chez les autres, il ne pouvait être élaboré par un microbe intestinal.

Des expériences de M. le docteur Chantemesse il résulte que les cultures du bacille-virgule sont réellement empêchées par l'iodoforme et la naphtaline.

Je conclus : ou bien que le bacille-virgule n'est pas l'agent pathogène du du choléra ; ou bien que le bacille-virgule n'habite pas exclusivement la cavité intestinale.

De plus, des expériences multiples m'ont démontré que le bacille-virgule ne sécrète pas le poison cholérique, expériences faites sur les animaux avec des cultures pures de bacille-virgule par la méthode des injections intra-veineuses.

Or, si le bacille-virgule fait du poison cholérique dans l'intestin, il doit en faire dans le ballon de culture, et ce poison intoxiquerait les lapins auxquels je l'aurais injecté.

Mais le poison cholérique existe réellement et, pour le démontrer, j'ai fait chez le lapin l'injection intra-veineuse des urines de cholériques en nature, et j'ai reconnu que ces urines sont toxiques et déterminent les traits symptomatiques du choléra (crampes, hypothermie, diarrhée, albuminurie suivie d'anurie, enfin mort avec hypothermie excessive).

L'absence d'incubation, l'intensité des accidents proportionnelle à la quantité d'urine injectée me font admettre qu'il y a, non pas infection, mais intoxication due à un poison puisé chez l'homme cholérique, au poison cholérique lui-même.

Le lapin n'est donc pas réfractaire au poison cholérique, mais j'ai prouvé que ce même animal n'est pas intoxiqué par le liquide des cultures de bacille-virgule, je puis donc conclure que le bacille-virgule n'est pas l'agent producteur du poison cholérique.

Conclusions : L'analogie nous conduit à considérer le choléra comme une maladie infectieuse, c'est-à-dire comme une maladie à microbe;

Le microbe pathogène, quel qu'il soit, produit ou incite l'organisme humain à produire un poison morbide (poison cholérique);

A cette intoxication spéciale s'ajoute bientôt une autre intoxication par poison normal (poison urémique);

Le myosis est l'indice de cette intoxication surajoutée;

L'agent pathogène ne peut pas habiter exclusivement la cavité intestinale;

Le bacille-virgule n'est pas l'agent producteur du poison cholérique.

Depuis la lecture de cette communicatiou, j'ai fait de nouvelles expériences sur ce sujet.

Suivant exactement la méthode de Koch, j'ai neutralisé le contenu de l'estomac avec le bicarbonate de soude et immobilisé l'intestin par injection dans le péritoine de teinture d'opium, et, dans de telles conditions, j'ai injecté dans l'estomac des animaux mis en expérience des cultures de différents microbes et des cultures de bacille-virgule.

Les animaux sont morts avec une fréquence presqu'égale, qu'ils aient été inoculés avec des cultures de bacilles-virgules ou avec d'autres cultures. (Congrès de Grenoble, 1885.)

Abaissement de la température pendant le frisson initial de la pneumonie lobaire.

Il n'est pas à ma connaissance que la température du corps ait été prise au moment même du frisson initial de la pneumonie aiguë franche. J'ai pu faire cette constatation à l'hospice de Bicêtre, chez un malade en proie à un frisson violent immédiatement suivi de la fièvre pneumonique et de tous les symptômes d'une pneumonie franche qui suivit l'évolution habituelle. La température axillaire était de 36°,2; la température rectale de 36°,9. Ce fait est en opposition avec ce que nous savons des autres frissons pathologiques et des frissons expérimentaux, qui sont toujours accompagnés et même précédés d'une élévation thermique. (*Société clinique*, 1879.)

MALADIES PAR INTOXICATION

ÉTUDE DES TOXICITÉS

Recherches expérimentales sur la toxicité des urines normales.

Dans cette note, je démontre la toxicité des urines normales en me servant toujours de la méthode des injections intra-veineuse et en expérimentant constamment sur le lapin. La méthode des injections intra-veineuse pour ce genre d'expériences est la plus précise, la plus rigoureuse que l'on puisse employer. Elle permet une absorption pour ainsi dire immédiate, et l'on sait exactement à chaque instant de l'expérience quelle dose se trouve dans le sang de l'animal. Les effets de l'injection intra-veineuse de l'urine normale sont les suivants : myosis, accélération de la respiration, difficulté dans les mouvements, somnolence, hypothermie, polyurie, disparition des reflexes cornéens, convulsions.

Si on ne tue pas tout de suite l'animal, le plus souvent il revient assez vite à la santé. Il faut en moyenne 46^{cc} par kilog de lapin pour obtenir la mort. Mais des influences même légères font parfois varier beaucoup cette toxicité. Un simple rhume avec courbature a pu faire que l'urine d'un homme qui tuait à 84^{cc} par kilog. a tué à 12^{cc}. Les accidents toxiques ne sont pas le résultat d'une action mécanique, puisque j'ai montré que, pour incommoder le lapin, il fallait injecter dans ses veines 90^{cc} d'eau distillée par kilog. et 122^{cc} pour le tuer. L'urée n'est pas la cause de la mort ; la mort, par injection d'urine, peut arriver quand l'animal n'a reçu que 24 centigr. d'urée par kilog. et j'ai vu qu'il fallait injecter 6 gr. 43 d'urée en solution aqueuse pour tuer un kilog. d'animal. De même, pour l'acide urique, j'ai pu injecter 64 centigr. d'acide urique par kilog. ; la mort n'est survenue qu'à cette dose et encore paraît-elle devoir être attribuée dans ce cas à la quantité énorme d'eau qui avait servi à maintenir l'acide urique en dissolution, à l'état d'urate basique de soude. Or dans les injections d'urine normale les animaux peuvent mourir alors qu'ils n'ont reçu que 6 milligr. d'acide urique par kilog. Ranke et Schiffer ont prouvé que ce n'est pas la créatinine qui donne aux urines leur toxicité. J'ai reconnu que les matières minérales, la potasse surtout, étaient toxiques ; de même pour l'ammoniaque : ces

substances sont convulsivantes. Mais la mort, suite des injections intra-veineuses d'urine normale, n'est pas le fait de cette seule toxicité, car la mort arrive le plus habituellement sans convulsions. Les urines décolorées par le charbon perdent une grande partie de leur toxicité ; le myosis en particulier ne se produit qu'avec de fortes doses ; j'ai donc prouvé par là qu'une partie des matières toxiques se fixe sur ce charbon. J'avais du reste remarqué et démontré que l'injection des urines des urémiques, souvent peu colorées, est peu toxique. Les urines ne doivent pas leur toxicité aux matières volatiles, car l'urine reste toxique après l'ébullition.

J'ai évaporé l'urine à siccité et j'ai repris le résidu par l'alcool, puis par l'eau. J'ai reconnu que les matières insolubles dans l'alcool sont un peu moins toxiques que les matières solubles dans l'alcool. L'extrait soluble dans l'alcool produit le coma, la diurèse, une salivation abondante rappelant la salivation que j'ai vue survenir constamment à la suite des injections intra-veineuses d'extraits alcooliques de sang, de muscles et surtout de foie. L'extrait insoluble dans l'alcool provoque des convulsions et du myosis, ce que ne fait pas ou ce que ne fait qu'exceptionnellement l'extrait soluble dans l'alcool.

J'ai démontré par ces divers expériences que les poisons urinaires sont multiples, que les uns sont fixés par le charbon, d'autres solubles dans l'alcool et d'autres insolubles. Je ne suis pas allé plus loin chimiquement, mais les effets physiologiques variés obtenus avec tel ou tel extrait démontrent la multiplicité de ces poisons. On retrouve dans ces expériences l'hypothermie, qu'on observe cliniquement chez certains urémiques, et aussi le myosis. L'hypothermie est bien là un phénomène réel, car, d'après nos calculs, la quantité de calories perdue par un animal auquel on injecte de l'urine dans les veines est plus grande que la quantité de calories exigée par cette urine pour se mettre en équilibre de température avec l'animal. J'ai pu conclure de ces faits que l'analyse physiologique démontre dans les urines normales sept ordres de matières toxiques que l'analyse chimique devra préciser. (Société de biologie, 6 décembre 1884.)

Sur les poisons qui existent normalement dans l'organisme, et en particulier sur la toxicité urinaire.

Dans cette note je complète ce que j'ai dit dans ma communication de décembre 1884 à la Société de biologie et je poursuis mes études sur la toxicité urinaire.

L'étude de la toxicité urinaire permet d'apprécier physiologiquement, sinon la quantité des poisons qui traversent l'organisme, au moins le degré de toxicité de ceux qui ont échappé à l'action destructive des oxydations et à l'action neutralisante du foie. On peut savoir quelle masse de matière vivante peut être tuée par les produits qu'élimine en un temps donné chaque organe d'excrétion. Pour cette recherche il faut posséder un terme de comparaison, une unité toxique, une TOXIE, et j'ai appelé UROTOXIE l'unité toxique des produits de l'excrétion urinaire.

Je me suis toujours servi de la voie intra-veineuse employée seulement par Feltz et Ritter en 1881 pour établir la toxcité des urines en nature.

D'après mes expériences j'ai reconnu que la quantité d'urine nécessaire pour tuer un kilogramme de matière vivante est extrêmement variable. L'urine normale tue en moyenne à 45 cc. par kilogramme; une urotoxie est donc représentée par 45 cc. La détermination de l'urotoxie m'a permis d'établir le coefficient urotoxique de l'homme, c'est-à-dire, la quantité d'urotoxies que l'unité de poids fabrique et élimine dans l'unité de temps. L'homme adulte, sain, élimine en vingt-quatre heures pour chaque kilogramme de son poids une quantité de poison urinaire capable de tuer 465 grammes de matière vivante. Son coefficient urotoxique est donc 0,465; calcul fait, l'homme met en moyenne deux jours et 4 heures pour fabriquer la masse de poison urinaire qui serait capable de l'intoxiquer lui-même. Ce coefficient varie surtout à l'état de maladie. (Acad. des sciences, 22 mars 1886.)

Sur les variations de la toxicité urinaire pendant la veille et pendant le sommeil (Acad. sciences, 29 mars 1886.)

Dans cette note j'établis que les urines de la veille sont plus toxiques que celles du sommeil, sans que cependant le sommeil diminue la production et et l'élimination du poison urinaire. — Je montre que la toxicité urinaire est au maximum huit heures après le réveil et au minimum à la fin de la période de veille. J'ai établi que l'alimentation jouait un rôle, mais non prépondérant, dans cette différence de toxicité.

La toxicité de ces deux urines est également différente comme qualité : les urines du sommeil sont convulsivantes, les urines de la veille ne le sont que peu ou pas, elles sont plutôt narcotiques.

Ces deux poisons sont antagonistes l'un de l'autre. Si l'on mélange proportionnellement à la quantité totale de chaque urine, de l'urine de la veille et de l'urine du sommeil, on obtient une toxicité inférieure à la moyenne des deux toxicités isolées.

Influence de l'abstinence, du travail musculaire et de l'air comprimé sur les variations de la toxicité urinaire. (Acad. sciences, 17 mai 1886.)

J'ai établi que la toxicité urinaire totale de ces trois périodes : sommeil, veille matinale, veille vespérale, peut être indiquée en moyenne par les chiffres 3, 7, 5. En no faisant pas varier l'alimentation on obtient à peu près les mêmes chiffres : 3 ; 7,5 : 5,5. L'abstinence au contraire fait monter la toxicité de 3 à 4,5 en moyenne. L'homme réduit à vivre de sa propre substance détruit moins, brûle moins les produits toxiques de la désassimilation.

Le travail musculaire au grand air supprime 30 pour 100 de la toxicité totale des urines émises en vingt-quatre heures.

Il supprime 27 pour 100 de la toxicité des urines de la veille, et son influence s'étend à la période de sommeil, les causes agissant sur la toxicité urinaire produisant leurs effets même après qu'elles ont cessé d'exister. Cette diminution de toxicité m'a paru due surtout à l'intensité plus grande des oxydations.

A ce point de vue j'ai cherché à savoir ce que devient la toxicité quand une plus grande quantité d'oxygène est mise à la disposition de l'organisme. J'ai expérimenté sur un homme sain dont j'evais auparavant estimé la toxicité urinaire. Pendant quatre heures passées dans la cloche, sous une pression de 116 cc. la toxicité a diminué de 43 pour 100. Pendant les douze heures qui ont suivi la décompression, la toxicité a diminué encore ; elle a été de 66 pour 100 inférieure à la toxicité de la période correspondante de la journée précédente. A ce moment la toxicité e augmenté.

Toxicité de l'urée.

Si on injecte de l'urée en solution aqueuse dans les veines d'un lapin, on voit qu'il faut 6gr,43 d'urée par kilogramme pour tuer l'animal.

On remarque que cette injection intra-veineuse d'urée produit une diurèse abondante. Cette diurèse peut être provoquée, bien qu'en moindre quantité, par une injection sous-cutanée. Ces expériences tendent à faire considérer l'urée

comme un corps très peu toxique, jouant plutôt, par sa propriété diurétique, un rôle salutaire qu'un rôle nuisible dans la physiologie pathologique de l'urémie.

Toxicité de l'acide urique.

J'ai injecté dans les veines de l'oreille d'un lapin une solution d'acide urique ainsi préparée. On prend 1 gramme d'acide urique qu'on dissout avec 1 cc. de lessive de soude et de l'eau distillée. On obtient 250 cc. de liquide. On fait passer un courant de O^2 jusqu'à ce qu'il se fasse un trouble apparent. On redissout avec une trace de soude; on filtre. L'animal a reçu 641 milligr. d'acide urique par kilogramme. Il n'a pas présenté d'accident au moment de l'expérience, mais il a succombé $2^h,20^m$ après le début de l'expérience; ses poumons renfermaient de nombreux foyers d'apoplexie. Or cet animal avait reçu dans les veines les 250 cc. de la solution, soit 160 cc. par kilogramme. Il a pu se produire chez lui une action mécanique, car on sait que l'eau distillée à partir de 122 cc. par kilog. peut causer la mort. Du reste, en injectant dans les veines de l'oreille d'un lapin 160 cc. par kilog. d'une solution sodique qui ne différait de la précédente que par l'absence d'acide urique, j'ai obtenu le même résultat, c'est-à-dire la mort quelques heures après l'expérience. Donc ce qui avait tué dans la première expérience, ce n'était point l'acide urique. Donc à 641 milligr. par kilog. l'acide urique n'est pas toxique. — J'ajoute qu'on n'introduira jamais dans les veines d'un animal plus d'acide urique que dans la première expérience, car l'acide urique employée saturait une quantité d'eau qui à elle seule est toxique.

Toxicité des urines urémiques.

Un bon nombre d'expériences m'ont démontré que la toxicité des urines de certains urémiques était de beaucoup inférieure à la toxicité moyenne des urines normales. Il semble que chez ces malades il se fasse une non-élimination des produits toxiques. Dans un cas que j'ai pu observer, le malade atteint d'urémie avec myosis et hypothermie avait une toxité urinaire si faible qu'il aurait mis 6 jours et 11 heures pour éliminer par les urines la quantité de poison nécessaire pour se tuer lui-même. — Ce même malade, le jour suivant, alors que son état s'était aggravé, aurait mis 10 jours et 10 heures pour éliminer la quantité de poison nécessaire pour se tuer. On sait que l'homme normal met en

moyenne 2 jours 4 heures pour éliminer par la voie urinaire cette quantité de poison.

Toxicité des matières fécales.

J'ai reconnu, en pratiquant chez le lapin des injections intraveineuses d'extraits alcoolique et aqueux de matières fécales d'homme sain, que ces extraits étaient toxiques. L'extrait alcoolique est plus toxique que l'extrait aqueux contrairement à ce que Panumi a établi pour les extraits d'autres matières putrides.

Le poison fécal en extrait alcoolique tue à la dose de 17 à 45 gr. par kilog. La mort est précédée de convulsions. Si on débarrasse de l'ammoniaque et de la potasse l'extrait alcoolique, sa toxicité devient 6 fois moindre.

Toxicité des extraits des muscles et du foie.

En injectant un extrait alcoolique de muscles, extrait repris par l'eau, on détermine la mort. L'injection est pratiquée dans les veines du lapin. Si on débarrasse de la potasse l'extrait alcoolique, on voit diminuer beaucoup cette toxicité. Les mêmes conclusions s'appliquent au tissu hépatique. Un fait à noter, c'est que l'un des phénomènes observés chez les animaux, la salivation, est peut-être plus marqué quand on injecte des extraits de tissu hépatique que lorsqu'on injecte des extraits d'un autre tissu.

Toxicité de la bile.

Si on injecte de la bile fraîche de bœuf étendue de moitié d'eau et filtrée, on reconnaît que la mort de l'animal survient lorsqu'il a reçu (injection intra-veineuse chez le lapin) de 4 cc. à 6 cc. de bile par kilog. Si on décolore sur du charbon cette bile étendue, il faut, pour produire la mort, une dose au moins double. Une grande partie de la substance ou des substances toxiques de la bile se fixe donc sur le charbon.

Dans des expériences faites en commun avec M. Tapret, j'ai reconnu que les sels biliaires ne sont pas les seules substances toxiques. Le glycocholate, comme le taurocholate de soude, tue à la dose de 0gr,50 ; la bilirubine, dont on ne soupçonnait pas la toxicité, tue à la dose de 0gr,05 par kilogr. d'animal. J'ai reconnu d'ailleurs que l'ensemble des sels biliaires et de la bilirubine ne représente que les deux tiers de la toxicité de la bile.

Toxicité des peptones.

Quand on injecte par une veine périphérique, chez le lapin, une solution de peptone récemment préparée, l'animal meurt dès qu'il a reçu 1gr,50 de peptone sèche par kilogramme de son poids.

La toxicité augmente à mesure que la peptone vieillit, même quand elle est conservée en poudre sèche à l'abri de toute putréfaction. Au bout de six mois, 50 centigrammes de peptone suffisent pour tuer un kilogramme d'animal.

Ma conception pathogénique de l'urémie.

Il découle des recherches précédentes, que je suis en droit de repousser, comme inexactes ou comme trop peu compréhensives, les doctrines anciennes et même celles qui règnent encore aujourd'hui au sujet de la pathogénie de l'urémie. L'urémie est, suivant moi, un empoisonnement complexe auquel contribuent *tous*, quoique dans des proportions inégales, les poisons qui, introduits *normalement* dans l'organisme ou formés *physiologiquement* par lui, auraient dû s'éliminer par la voie rénale et en sont empêchés par l'imperméabilité absolue des reins.

Les sources de ces poisons sont :

1° L'alimentation, et notamment les substances minérales, la potasse introduite avec les aliments;

2° La sécrétion biliaire;

3° Les putréfactions intestinales;

4° La désassimilation des tissus.

La conception pathogénique que je propose n'a pas seulement l'avantage d'être plus exacte et plus compréhensive que ses aînées; elle me paraît conduire à des vues thérapeutiques qui ne sont pas dénuées d'intérêt, en expliquant d'une part l'utilité de certaines médications empiriquement usitées avec succès dans le traitement de l'urémie, telles que le régime lacté et la saignée, et en posant, d'autre part, une indication nouvelle, celle de l'antisepsie intestinale.

MALADIES DU TUBE DIGESTIF

ESTOMAC ET INTESTIN

Du rôle pathogénique de la dilatation de l'estomac et des relations cliniques de cette maladie avec divers autres accidents morbides. (Soc. méd. des hôpitaux, juin 1884.)

Ce travail reposait, au moment de ma communication, sur 220 observations personnelles; ce chiffre s'est élevé depuis à 389. C'est à dire que la fréquence de cette maladie dépasse de beaucoup ce que l'on pouvait imaginer.

Si on la découvre moins souvent, c'est que souvent elle est silencieuse. Heureusement on peut la reconnaître par des signes physiques d'exploration, surtout par le bruit de clapotage provoqué au niveau de l'estomac quand le malade est à jeun, bruit qui met en évidence les dimensions de l'estomac. Un estomac, suivant moi, est dilaté, si le bruit en question s'entend au-dessous du milieu d'une ligne abaissée de l'ombilic sur le milieu du rebord costal gauche.

La dilatation de l'estomac est exceptionnelle chez l'homme sain, fréquente chez l'homme malade; pour ce motif, on peut la considérer comme étant en relation avec les maladies observées chez les personnes atteintes de dilatation, relation que l'on pourrait supposer ascendante ou descendante. Or comme, dans un bon nombre de cas on peut suivre le développement de la dilatation, on reconnaît que presque toujours son apparition est antérieure à celle de la maladie que l'on voit coexister chez le même malade dilaté.

La dilatation de l'estomac m'a paru jouer un rôle dans des accidents morbides nombreux et disparates, dans l'éclosion de maladies causées directement par elle ou indirectement par la détérioration de l'organisme suite de cette dilatation, phthisie, chlorose, etc. J'énumère simplement ici les plus rares ou les plus importantes de ces manifestations morbides, laissant de côté les faits les plus connus.

Du côté du tube digestif on peut observer des éructations, du ballonnement après les repas, l'estomac dilaté est le siège d'abondantes fermentations; on peut

observer de l'entérite glaireuse, plus souvent de la constipation ; 8 fois sur 100 le foie s'hypertrophie.

Parmi les accidents nerveux, je rappellerai, l'accablement du matin, la fatigue intellectuelle, l'insomnie, la tristesse, quelquefois le tremblement, le vertige, les phosphènes, les scotomes, les hallucinations de la vue consistant surtout dans le défilé de personnages muets et solenoels, plus rarement l'aphasie, la syncope, plus fréquemment les palpitations, les rougeurs vaso-motrices de la face, l'abolition ou l'exagération des réflexes, les pseudo-angioes de poitrine.

La fréquence des sédiments uratiques dans les urines des dilatés indique que la dilatation de l'estomac peut troubler la nutrition générale.

D'autres phénomènes (obésité, glycosurie, albuminurie, réaction rouge des urines par le perchlorure de fer, pityriasis versicolor, etc.) établissent encore le rôle de la dilatation gastrique dans les troubles de la nutrition. On rencontre d'autres accidents. Le rein droit peut être déplacé.

L'urticaire, l'eczéma se rencontrent assez souvent chez les dilatés, il en est de même du coryza, des bronchites sibilantes a accès dyspnéiques, asthmatiques. J'ai observé 2 fois sur 100 la phlébite du membre inférieur sans cancer ni pthisie, 3 fois sur 100 le purpura, des hémorrhagies muqueuses, et avec des fréquences variées les diverses formes de rhumatisme.

L'analyse de mes 389 observations me semble démontrer que la dilatation de l'estomac est souvent associée à des états pathologiques divers sortant le plus ordinainement du domaine du tube digestif. Il s'en faut que tous ces états morbides se trouvent réunis chez le même individu. Habituellement ils se groupent de façon à créer des formes symptomatiques différentes, formes dont les principales sont les suivantes :

1° Forme latente : aucun symptôme digestif, il n'y a que les signes de la maladie qui coexiste avec la dilatation, laquelle demande à être recherchée.

2° Forme dyspeptique : les principales variétés de cette forme sont les types gastralgique, hépatique avec congestion plus ou moins douloureuse du foie, s'accompagnant ou non d'ictère, et surtout le type de la dyspepsie flatulente.

Il existe, de plus, des formes larvées à types nombreux et divers : types névrosique, cardiaque, asthmatique. Une dermatose, chez l'enfant surtout, peut masquer la dilatation de l'estomac. Enfin il existe un type consomptif qui peut se montrer à l'état aigu ou chronique, type caractérisé par une débilité générale, par une véritable cachexie, souvent par de la fièvre, etc., et

pouvant faire croire à une anémie essentielle, à une tuberculose, etc. Ces associations pathologiques existent dans les faits; elles résultent de la constatation empirique des choses. En recherchant le pourquoi de cet enchaînement, nous entrons dans la théorie, dans l'hypothèse.

La dilatation de l'estomac s'accompagne souvent, quoique non toujours de dyspepsie. Cette dyspepsie, en élaborant incomplètement et imparfaitement la matière, crée une sorte d'inanition rendant l'organisme plus vulnérable aux causes banales, plus facile à envahir par les agents infectieux. De plus, les fermentations anormales dues aux ferments figurés ne sont plus empêchées par un suc gastrique normal, elles se développent plus aisément et plus abondantes dans un estomac dilaté qui garde longtemps les matières alimentaires. De ces fermentations résultent des produits toxiques qui, résorbés à la surface du tube digestif, pourront vicier la vie des cellules et par là même la nutrition générale, qui, ayant passé dans la circulation, pourront s'éliminer par le rein, la peau ou les bronches (acides gras volatils) et irriter, enflammer ces organes. Ces fermentations se poursuivent dans tout l'intestin, et cela chez l'homme sain; elles font naître des acides butyrique, lactique, divers autres acides gras, l'indol, le phénol, l'ammoniaque, le gaz des marais, les alcaloïdes, que j'ai découverts en 1882. Pris dans leur ensemble, ces produits donnent aux matières fécales une haute toxicité, puisque, comme je l'ai montré, l'extrait de 17 à 45 grammes de matières fécales empoisonne 1 kilogramme d'animal. Or, chez le dilaté, ces fermentations débutent dans l'estomac, sont continuées dans tout l'intestin, s'exercent sur plus de matériaux. Un des produits de ces fermentations, l'acide lactique, peut jouer un rôle dans l'évolution du rachitisme.

Je ne pense pas que la dilatation de l'estomac, malgré certains symptômes, soit un des résultats de l'arthritisme. On ne trouve chez les dilatés, sauf l'asthme, que la menue monnaie de l'arthritisme; on ne rencontre guère, chez les dilatés, le diabète, la goutte, et la dilatation est surtout fréquente dans la population qui échappe habituellement aux accidents de l'arthritisme. Pour moi donc, la dilatation gastrique engendre certaines maladies et, en détériorant l'organisme, le rend capable de contracter et de garder d'autres maladies. La dilatation gastrique constitue une prédisposition, elle réalise une diathèse acquise.

Nodosités des deuxièmes articulations des doigts dans la dilatation de l'estomac.

On observe fréquemment, chez les personnes atteintes de dilatation de l'estomac, des nodosités des secondes phalanges des doigts. Elles consistent parfois en saillies latérales proéminant à la face dorsale de la deuxième articulation, soit en dedans, soit en dehors. Plus souvent, elles sont constituées par un élargissement latéral de l'extrémité supérieure ou base de la deuxième phalange. A ces nodosités s'ajoutent quelquefois des changements de direction des phalanges. Ces nosodités m'ont souvent permis, avant tout interrogatoire, de diagnostiquer une dilatation, dont j'ai pu ultérieurement vérifier l'existence. Ces nodosités, d'après ce que j'ai dit, n'ont ni le siège des nodosités d'Heberden ni celui des nodosités goutteuses.

Ectopie rénale droite dans la dilatation de l'estomac.

J'ai remarqué que fréquemment le rein droit, au cours de la dilatation de l'estomac, était déplacé. Ce déplacement s'observe 16 fois sur 100 chez la femme et 5 fois sur 100 chez l'homme à estomac dilaté. J'attribue cette mobilité, cet abaissement du rein droit à l'augmentation de volume du foie, phénomène assez fréquent dans la dilatation de l'estomac. Les raisons suivantes tendraient à prouver la justesse de mon explication : 1° cette ectopie rénale ne s'observe qu'à droite; 2° elle est beaucoup plus fréquente chez la femme, dont le foie bridé en avant par le corset ne peut augmenter de dimension et s'abaisser lui-même qu'en suivant la paroi postérieure de l'abdomen; 3° les hommes chez lesquels j'ai pu noter ce déplacement rénal réalisaient des conditions spéciales (militaires ou autres hommes portant un ceinturon).

Cette mobilité du rein droit dans la dilatation de l'estomac avait déjà été reconnue par Bartels en 1875. Il l'interprète autrement. Il croit qu'elle est primitive, et que le rein déplacé, comprimant la portion horizontale du duodénum, produit secondairement une dilatation de l'estomac par rétention.

Peptonurie gastro-intestinale.

On admet que les peptones formées par la digestion gastro-intestinale subissent, pendant le temps de leur absorption, une deshydratation dans

l'épaisseur de l'épithélium et se reforment à l'état d'albumine. En tout cas, elles quittent l'intestin et ne peuvent être retrouvées ni dans le sang, pas même dans le sang de la veine porte, ni dans la lymphe, pas même dans le liquide péritonéal après ligature du canal thoracique. Maixner, en 1884, a émis cette hypothèse que les peptones de la digestion pourraient être absorbées, sans subir de desbydratation, par les parties du tube digestif privées de leur épbitélium, et a pensé que dans la peptonurie de la fièvre typhoïde ou du cancer de l'estomac, la peptone des urines était d'origine gastro-intestinale et avait été résorbée à la surface des ulcérations. C'est ce qu'il appelle la peptonurie entérogène. Cette peptonurie s'observerait encore dans les ulcérations tuberculeuses et amyloïdes de l'intestin, dans le catarrhe gastrique, dans le catarrhe intestinal. Comme, en dehors de toute lésion du tube digestif, la peptonurie s'observe dans les maladies infectieuses, pyrétiques, exsudatives, dans les néoplasmes, le catarrhe gastro-intestinal pouvait seul être invoqué pour établir la réalité de cette peptonurie entérogène.

Dans la même année 1884, j'ai établi que la dilatation de l'estomac produit fréquemment la peptonurie, dans la proportion de 16 pour 100. Dans ces cas on ne pouvait expliquer la peptonurie ni par l'infection, ni par la fièvre, ni par les exsudats, ni par les néoplasmes. Cependant, la dilatation de l'estomac s'accompagne souvent de congestion du foie, et j'ai établi qu'il existe une peptonurie hépatique. Mais il résulte de l'analyse de 389 observations de dilatation de l'estomac que, dans cette maladie, la fréquence de la peptonurie est absolument la même, qu'il y ait ou qu'il n'y ait pas congestion du foie.

Il y a donc réellement une peptonurie dyspeptique ou gastro-intestinale dont le mécanisme reste d'ailleurs obscur; les peptones ne se transforment pas en albumine au moment de leur absorption, soit parce que la peptonisation a été imparfaite, soit parce que l'épithélium du tube digestif est anormal.

FOIE

Observation de destruction totale du foie par un cancer colloïde.

Dans ce fait, consigné dans la Thèse de M. Demange (*De l'Azoturie*, 1878), la tumeur, du poids de 5 kilogrammes, n'avait pas laissé intacte une seule portion dn foie, et l'examen microscopique ne permit pas de découvrir une

cellule hépatique. L'urine contenait cependant 10 grammes d'urée par litre. Ce fait, s'il n'infirme pas la théorie de l'origine hépatique de l'urée, prouve au moins que ce principe excrémentitiel peut avoir sa source dans d'autres parties de l'économie.

Des tuméfactions du foie dans les maladies chroniques. (Cours de 1886.)

Dans une enquête qui a porté sur près de 2,000 malades affectés de maladies chroniques diverses, j'ai reconnu qu'on peut constater, dans la proportion de 6 pour 100 environ, une tuméfaction plus ou moins notable du foie qui n'est ni le kyste hydatique, ni le cancer, ni la dégénérescence amyloïde, ni la dégénérescence graisseuse, ni la cirrhose hypertrophique, ni le foie cardiaque, ni le foie leucémique, ni le foie paludique.

Je ne sais pas encore quels sont les caractères anatomiques de ces tuméfactions; mais des raisons d'ordre clinique me portent à penser que, dans les deux tiers des cas, il y a *congestion du foie*, et que dans un tiers des cas, il s'agit d'une *hypertrophie du foie*.

Ces deux altérations du foie ont des affinités pathologiques spéciales et ne se trouvent pas indifféremment associées à toutes les maladies chroniques.

Congestion du foie dans la dilatation de l'estomac (Soc. méd. des hôpitaux, 1884 et Cours, 1886.)

Sur 389 observations personnelles de dilatation de l'estomac, j'ai reconnu que la tuméfaction du foie s'observe dans la proportion de 23 pour 100. Cette tuméfaction est mobile; elle augmente, diminue et disparaît suivant que les accidents dyspeptiques s'aggravent ou s'améliorent. Elle récidive facilement. Elle s'accompagne d'endolorissement ou de pesanteur à l'hypochondre droit et se complique parfois d'ictère. En l'absence de constatation cadavérique, ces caractères me font considérer comme probable que cette tuméfaction est congestive.

C'est chez les malades affectés de dilatation de l'estomac seulement que j'ai observé la congestion du foie des maladies chroniques.

Cette congestion du foie est sans influence sur la production de la peptonurie, mais elle a une action sur le développement de l'albuminurie. Dans la dilatation de l'estomac, la proportion de la peptonurie est de 16 pour 100, indif-

féremment chez les malades qui ont le foie congestionné et chez ceux qui ne l'ont pas. La proportion de l'albuminurie est de 21 pour 100 sur l'ensemble des cas; mais elle est de 39 pour 100 chez les malades qui ont le foie congestionné, et de 12 pour 100 seulement chez ceux dont le foie est normal.

A côté de l'albuminurie dyspeptique, il y a donc souvent, dans la dilatation de l'estomac, une albuminurie hépatique. Cette albuminurie est plus ou moins durable; elle peut disparaître totalement, mais elle est sujette à récidive; l'examen des dépôts ne laisse pas découvrir de cylindres.

C'est à cette congestion du foie, si fréquente dans la dilatation de l'estomac que j'attribue la luxation du rein droit, luxation qui ne s'observe presque que chez les malades affectés de cette maladie de l'estomac et seulement chez les femmes qui portent le corset ou chez les hommes qui portent le ceinturon.

Hypertrophie du foie dans certaines maladies chroniques. (Cours, 1884.)

Indépendamment de la congestion hépatique qui appartient à la dilatation de l'estomac, on observe dans certaines maladies chroniques une tuméfaction du foie plus considérable et plus persistante, capable cependant de varier lentement en plus ou en moins, indolente, et ne s'accompagnant jamais d'ictère. Pour cette altération du tissu hépatique, j'ignore encore quels sont ses caractères histologiques. Ses caractères cliniques et ses associations pathologiques me portent à supposer qu'il s'agit purement et simplement d'une augmentation de volume des cellules hépatiques. Pour ne rien préjuger, je donne à cette altération le nom de *gros foie*.

Le gros foie ne s'observe que dans un groupe restreint de maladies chroniques : dans le diabète sucré, dans l'obésité, dans la goutte. Dans ces maladies, on le rencontre très fréquemment; il est très rare au contraire qu'on l'observe dans les autres maladies chroniques. Le gros foie peut s'observer à l'état d'isolement, sans autre maladie protopathique; mais alors il se complique souvent d'albuminurie chronique, comme cela existe d'ailleurs très fréquemment avec le gros foie du diabète, de l'obésité et de la goutte.

Le gros foie a été constaté d'abord par Frerichs dans le diabète sucré. J'ai constaté que cette fréquence est de 37 pour 100 dans l'obésité, et de 26 pour 100 également dans la goutte.

Dans 95 cas d'albuminerie chronique, non toxique, non cachectique, non cardiaque, j'ai constaté 45 fois l'existence du gros foie.

Je ne considère pas le gros foie comme cause du diabète, ou de l'obésité, ou de la goutte. Mais je pense que le gros foie est une des conditions pothogéniques de l'albuminurie.

Albuminurie hépatique.

Murchison avait dit en 1876 : « Il y a des raisons pour croire que l'albuminurie peut être produite par un trouble hépatique, en dehors de toute lésion organique des reins. »

Il ajoute : « J'ai si souvent vu l'albuminurie, associée avec des troubles hépatiques, disparaître complètement et définitivement, lorsque ces derniers ont été dissipés, que je ne puis guère douter du rôle que joue le foie comme cause d'albuminurie, question sur laquelle on n'a pas jusqu'ici suffisamment appelé l'attention. » Whitla avait, dans la même année, parlé également d'albuminurie d'origine hépatique.

Ces affirmations n'ont pas résolu la question; car si l'albuminurie est fréquente dans les maladies du foie, elle peut dépendre de causes multiples et complexes et, jusqu'à ce jour, la question ne semblait pas avoir fait un pas.

J'ai apporté des documents expérimentaux et cliniques qui permettent d'affirmer qu'il y a, en dehors des albuminuries d'origine rénale, d'autres albuminuries qui sont dues à une lésion ou à un trouble fonctionnel du foie et qui se produisent sans que le rein soit malade.

Injectant dans une veine périphérique une solution de caséine, je constate que la caséine s'élimine par les urines sans y être accompagnée par l'albumiue.

J'injecte la même solution de caséine dans une branche d'origine de la veine porte, les urines ne renferment pas de caséine, mais elles contiennent de l'albumine. Je conclus de cette expérience que le foie est capable de faire subir à certaines substances protéiques une modification qui les oblige à s'échapper par les reins à l'état d'albumine; qu'on peut ainsi provoquer une albuminurie hépatique expérimentale.

L'histoire du gros foie m'a permis d'établir qu'une telle albuminurie, par trouble de la fonction du foie et sans lésion du rein, existe aussi en clinique.

Chez les diabétiques dont le foie est normal, la proportion de l'albuminurie est de 16 pour 100. Chez les diabétiques avec gros foie, la proportion de l'albuminurie est de 64 pour 100.

Chez les obèses, avec foie normal, la proportion de l'albuminurie est de

11 pour 100. Chez les obèses, avec gros foie, la proportion monte à 68 pour 100.

Chez les goutteux avec foie normal, la proportion de l'albuminurie est de 43 pour 100. Chez les goutteux avec gros foie, cette proportion monte à 100 pour 100.

Dans 95 cas d'albuminurie chronique, non toxique, non cachectique, non cardiaque, j'ai constaté 45 fois l'existence du gros foie. Chez les 50 autres malades, l'albuminurie dépendait d'une néphrite. Je n'affirme pas que les 45 albuminuriques, avec gros foie, fussent tous exempts de lésions rénales; mais j'ai constaté chez un bon nombre d'entre eux l'absence de tout cylindre dans les dépôts urinaires.

Une cause d'erreur a pu se glisser dans l'estimation des relations de l'albuminurie avec le gros foie ; elle tient à ce que certains malades étaient en même temps affectés de dilatation de l'estomac. On peut dès lors se demander si leur albuminurie n'était pas dyspeptique plutôt que hépatique; on peut également se demander si la tuméfaction du foie n'était pas la congestion de la dilatation gastrique, plutôt que le gros foie. J'ai donc dû exclure de ma statistique tous les malades atteints de dilatation de l'estomac.

J'arrive alors aux résultats statistiques suivants :

Sur 100 malades atteints de gros foie, sans lésion gastrique, on observe 46 fois une albuminurie chronique qui n'est ni toxique, ni cachectique, ni cardiaque, ni dyspeptique et qui, pour le plus grand nombre des cas, n'est certainement pas rénale ;

Sur 100 malades affectés d'une albuminurie chronique qui n'est ni toxique, ni cachectique, ni cardiaque, ni dyspeptique, et qui, le plus souvent, n'est pas rénale, on observe 25 fois une tuméfaction du foie qui n'est pas la congestion de la dilatation gastrique et qui présente les caractères de ce que j'appelle le gros foie.

De tout ce qui précède, il résulte avec une entière évidence qu'il y a une relation entre le gros foie et une variété de l'albuminurie chronique.

Est-ce l'albuminurie qui provoque la tuméfaction du foie? Est-ce le gros foie qui engendre l'albuminurie ? J'adopte cette dernière opinion, parce que je sais qu'une autre maladie du foie, la congestion de la dilatation gastrique a une influence notable sur le développement de l'albuminurie, et parce que je connais une albuminurie hépatique expérimentale.

J'ajoute que lorsque l'albuminurie existe en même temps que le gros foie, elle subit des variations parallèles à celles de l'affection hépatique et, quand l'état du foie s'améliore, disparaît avant que le foie soit totalement revenu à son état normal ; que le régime lacté guérit cette albuminurie en même temps qu'il améliore le gros foie; mais que ce régime lacté ne produit ces bons effets que comme régime alimentaire insuffisant ; et que tout régime alimentaire insuffisant guérit le gros foie en même temps que son albuminurie, mais reste sans action sur les autres variétés d'albuminurie.

Cette albuminurie hépatique est d'ordinaire modérée, et ne s'accompagne pas de cylindres urinaires ; elle est généralement durable ou chronique, curable, récidivante ; elle se complique très rarement d'œdèmes, mais peut s'accompagner de dyspnée et de dédoublement du premier bruit du cœur.

Peptonurie hépatique.

Après Seegen, j'ai constaté que le foie normal arrête les peptones. J'ai vu que les peptones injectées dans une veine périphérique s'éliminent par les urines tandis que, injectées par une branche de la veine-porte, elles ne provoquent pas la peptonurie. J'en ai conclu que les altérations du foie ou les troubles fonctionnels de cet organe pourraient être l'origine de certaines peptonuries. C'était une interprétation physiologique de faits que m'avait révélés l'observation clinique.

On savait que la peptonurie s'observe assez souvent dans l'atrophie jaune aiguë du foie et dans l'empoisonnement phosphoré qui produit une semblable altération du foie. On l'avait constatée aussi dans la cirrhose ; mais les circonstances dans lesquelles se produisait le phénomène étaient trop complexes pour permettre de discerner ses conditions pathogéniques. Mes observations cliniques relatives au gros foie m'ont permis de poser et de trancher, je crois, la question de la peptonurie hépatique.

Dans l'obésité, si le foie est normal, la proportion de la peptonurie est de 9 pour 100 ; s'il y a gros foie, la proportion est de 16 pour 100.

Dans le diabète, si le foie est normal, la proportion de la peptonurie est de 10 pour 100 ; s'il y a gros foie, la proportion est de 18 pour 100.

Dans la goutte, si le foie est normal, la proportion de la peptonurie est de 7 pour 100 ; s'il y a gros foie, la proportion est de 60 pour 100.

Ces conclusions m'ont été fournies par l'analyse de 60 observations de diabète, 72 observations d'obésité et 19 observations de goutte.

Le nombre des faits me paraît suffisant pour permettre de conclure.

Le gros foie a une influence évidente sur la peptonurie. Il y a donc une peptonurie hépatique.

Mais toute maladie du foie ne produira pas la peptonurie. La congestion hépatique de la dilatation gastrique reste, en effet, sans influence sur le développement de la peptonurie.

Glycosurie hépatique.

Cl. Bernard, injectant de l'éther dans la veine-porte, vit se produire la glycosurie ; il en conclut que l'éther exaltait la fonction glycogénique du foie. L'interprétation était exacte, mais n'était pas légitime. Il se pouvait, en effet, que l'éther ainsi injecté, passant dans la circulation générale et se distribuant aux tissus, y produisît un arrêt ou une diminution de la consommation du sucre, d'où hyperglycémie et glycosurie. La glycosurie qui succède aux inhalations de chloroforme aurait pu être invoquée à l'appui de cette interprétation.

J'ai injecté l'éther en solution dans l'eau légèrement alcoolisée et reconnu que, poussé par la veine-porte, il produit la glycosurie, tandis que, introduit à la même dose par une veine périphérique, il ne fait pas apparaître le sucre dans les urines. La glycosurie provoquée par Bernard était donc réellement due à l'excitation de la fonction du foie, c'était une glycosurie hépatique.

Il existe une autre glycosurie hépatique, qu'on désigne souvent sous le nom de glycosurie alimentaire, et qui est due, non à l'exaltation, mais à la suppression de la fonction du foie.

Les observations cliniques d'Andral, de Colrat, de Couturier, de Lépine, de Quincke, les expériences de Pavy avaient prouvé que si le sang de la veine porte pénètre dans la circulation générale, sans passer par le foie, le sucre alimentaire ne pouvant plus se déposer à l'état de glycogène dans cet organe, peut se trouver en excès dans le sang à la suite des repas et s'éliminer par les urines. Le fait d'atrophie jaune aiguë guérie avec restauration du foie, dans lequel j'avais vu le sucre ingéré produire une glycosurie passagère semblable à celle de la cirrhose, bien que la circulation intra-hépatique fût libre, m'a permis d'affirmer que l'altération des cellules hépatiques, aussi bien que l'imperméabilité des terminaisons

de la veine porte, peut produire la glycosurie intermittente. C'est par la suppression de cette fonction grâce à laquelle le foie arrête normalement le sucre alimentaire, que j'explique les glycosuries qu'on a vu survenir à la suite des intoxications par l'arsenic, par le phosphore, par le mercure, et à la suite de la ligature du canal cholédoque.

L'histoire clinique du gros foie m'a fourni d'autres exemples de cette glycosurie hépatique.

Chez les goutteux non diabétiques, dont le foie est normal, la glycosurie passagère, intermittente, alimentaire, s'observe dans la proportion de 7 p. 100. Chez les goutteux non diabétiques qui ont le gros foie, la proportion est de 22 p. 100. Chez les obèses non diabétiques dont le foie est normal, la proportion de la glycosurie passagère est de 6 p. 100. Chez les obèses non diabétiques qui ont le gros foie, la proportion est de 13 p. 100.

La congestion hépatique de la dilatation de l'estomac exerce sur la glycosurie une influence moins marquée, mais cependant réelle. Dans la dilatation de l'estomac, avec foie normal, la proportion de la glycosurie est de 7 p. 100. Dans la dilatation gastrique avec congestion du foie, la proportion s'élève à 11 p. 100.

A côté de la glycosurie hépatique par augmentation de la fonction du foie, il existe donc une autre glycosurie hépatique par diminution de la fonction du foie. Dans la première, le sucre urinaire est d'origine hépatique ; dans la seconde, il est d'origine alimentaire.

Une des actions du foie sur les produits de la désassimilation.

Schrœder, en 1882, a établi que l'urée, chez les mammifères, et l'acide urique, chez les oiseaux, peuvent être formés dans le foie par une transformation de l'ammoniaque. Minkowski, en 1886, a démontré que, chez les oiseaux, la presque totalité de l'acide urique est fabriquée par le foie, à l'aide de l'ammoniaque, les urines de ces animaux renfermant, après l'extirpation du foie, une quantité d'ammoniaque dont l'azote représente presque exactement l'azote de l'acide urique qui a disparu.

A ne considérer que l'ammoniaque produite par la désassimilation des tissus, parmi les substances qui deviennent dans le foie génératrices d'urée ou d'acide urique, j'ai démontré que cette fonction du foie diminue dans une proportion énorme la toxicité des produits de la désassimilation.

J'ai constaté, en effet, que l'ammoniaque à l'état de sel neutre, injectée dans les veines d'un animal, tue un kilogramme, à la dose de 9 centigrammes, contenant 74 milligrammes d'azote; tandis que l'urée, dans les mêmes conditions, tue à la dose de $6^{gr},43$ contenant 3 grammes d'azote. Il en résulte que pour un même poids d'azote, l'urée est quarante fois moins toxique que l'ammoniaque. Quant à l'acide urique, j'ai établi qu'il n'est pas toxique.

Le foie, en les rendant excrémentitiels, supprime donc presque totalement la toxicité de certains produits importants de la désassimilation.

On admet qu'une petite portion de la bile est résorbée dans les premières portions de l'intestin, et que la bilirubine ainsi reprise par la circulation est arrêtée par le foie. On admet aussi que le foie transforme en urobiline cette bilirubine puisée dans l'intestin. Or, la bilirubine est, d'après mes expériences, au moins quatre fois plus toxique que l'urobiline.

Retard du rétablissement fonctionnel du foie restauré anatomiquement.

J'ai fait connaître deux observations cliniques, qui sont de nature à montrer que, dans certaines affections du foie, la restauration fonctionnelle des cellules de cet organe est plus lente à s'accomplir que leur restauration anatomique.

Le premier de ces faits, qui a été publié dans la *Gazette hebdomadaire*, 1873, par le docteur Michel, et dans le mémoire de M. Brouardel sur l'urée (*Arch. de physiologie*, 1876) est relatif à la propriété qu'a la cellule hépatique de fabriquer l'urée. Il concerne un cas d'ictère grave que j'ai vu à la clinique de la Charité, alors que je remplaçais Bouillaud. Au lendemain du début, alors que le diagnostic n'était déjà plus douteux, le malade excrétait quotidiennement 43 grammes d'urée, chiffre de beaucoup supérieur à la normale et qui semble attester une exagération fonctionnelle à cette phase initiale de la maladie. Puis, jour par jour, j'ai pu constater par la percussion le retrait graduel du foie en voie d'atrophie. L'urée excrétée n'était plus au bout de quelques jours que de 24 grammes, chiffre normal; puis, elle tomba à 9 grammes, à 3 grammes et même à 0,50 centigrammes par jour. Or, le malade n'est pas mort, et j'ai pu assister à la rénovation graduelle du foie, comme j'avais assisté à sa destruction. Quand la percussion m'eut permis de constater que l'organe avait reconquis son volume normal, le malade n'excrétait encore que 3 et 4 grammes d'urée par jour, et cette excrétion insignifiante d'urée a persisté encore plusieurs semaines, attestant que,

si le foie s'était reconstitué anatomiquement, il ne l'était pas encore physiologiquement.

Le deuxième fait est relatif à la fonction qui est normalement dévolue au foie d'arrêter le sucre venu de l'intestin, de le transformer en glycogène et de l'emmagasiner pour ne le livrer que peu à peu au sang, au fur et à mesure du besoin qu'en ont les tissus.

J'avais, il y a un an, dans mon service de l'hôpital Lariboisière une malade atteinte d'atrophie jaune aiguë du foie qui a guéri et chez laquelle j'ai pu, comme dans le cas précédent, constater successivement la destruction progressive, puis la restauration anatomique de l'organe. Or, à une époque où le foie avait repris son volume normal, il n'avait pas reconquis sa fonction glycogénique, car l'ingestion d'une certaine dose massive de sirop de sucre était suivie presque aussitôt d'une glycosurie proportionnelle ; cette impuissance de la cellule hépatique à arrêter le sucre persista encore quelque temps, tout en diminuant, et, quand la malade quitta l'hôpital, le foie avait récupéré sa fonction glycogénique.

THÉRAPEUTIQUE

La méthode en thérapeutique.

Dans les deux préfaces que j'ai écrites, l'une pour la traduction française du *Traité de matière médicale* de MM. Nothnagel et Rosshach, l'autre pour le *Manuel de thérapeutique* de M. Berlioz, j'ai cherché à poser les règles de l'intervention médicale et à formuler les sources des indications. Connaître tous les les agents de la matière médicale et n'ignorer rien de l'action physiologique de chacun d'eux, ne serait d'aucune utilité sans la connaissance des indications. Cette connaissance se déduit tout entière de la pathologie et de la clinique.

La connaissance des symptômes, des lésions anatomiques, des troubles fonctionnels, de l'évolution naturelle des maladies, peut être, suivant les cas, source d'indication. On en a déduit les thérapeutiques symptomatique, anatomique, physiologique, naturiste. A défaut d'autre raison déterminante, on peut suivre la conduite adoptée par d'autres et démontrée utile par la statistique. Cette thérapeutique empirique prend ainsi une apparence scientifique, mais seulement une apparence, quand elle devient la thérapeutique statistique.

A part la thérapeutique empirique qui, parmi ses innombrables recettes, nous a livré quelques spécifiques, les autres méthodes thérapeutiques soulagent le malade ou le mettent dans les meilleures conditions pour qu'il puisse guérir tout seul. Elles sont palliatives ou adjuvantes, elles ne sont pas curatives.

Parfois la thérapeutique déduite de la connaissance de la cause peut être curative. Quand elle extrait un corps étranger ou quand elle expulse un parasite, la thérapeutique étiologique intervient pour une part décisive dans la guérison. Mais de telles applications des notions étiologiques sont rares. En quoi importe-t-il au traitement de savoir qu'une pleurésie a eu pour cause un refroidissement?

Savoir comment la cause produit la maladie est de tout autre importance. Si vous saisissez la série et l'enchaînement dès actes et des phénomènes qui relient l'application de la cause à l'apparition des premiers phénomènes patho-

logiques et à la production des accidents morbides ultérieurs, vous pourrez peut-être rompre l'un des anneaux de cette chaîne et briser l'enchaînement. C'est la thérapeutique pathogénique. Elle a la prétention d'être curative, mais elle ne dédaigne pas le concours des autres méthodes.

L'avenir appartient à la thérapeutique pathogénique, dont les indications seront réalisées par la thérapeutique physiologique avec le contrôle de la thérapeutique statistique. Mais combien nous sommes encore éloignés de cette réalisation idéale ! Combien de siècles encore la médecine ne devra-t-elle pas accepter l'assistance de la thérapeutique naturiste, de la thérapeutique symptomatique, même de la thérapeutique empirique !

La thérapeutique pathogénique n'est pas une méthode nouvelle. Quand on ne connaissait pas la cause ou le mode d'action de la cause, on les imaginait, on édifiait un système et on en déduisait une thérapeutique rationnelle. Toutes les doctrines du passé ont eu leur corollaire thérapeutique. C'est parce qu'on est obligé d'agir et qu'on ne peut pas agir sans action directrice qu'on s'est, de tout temps, obstiné à faire des théories, même quand l'état de la science n'autorisait pas les systématisations.

Pouvons-nous aujourd'hui nous faire une conception des maladies ou de certains groupes de maladies qui autorise les entreprises d'une thérapeutique pathogénique ? Il me semble qu'un nouvel essai de systématisation médicale est possible, légitime et opportun.

Si les causes sont innombrables et si les maladies sont très nombreuses, les procédés suivant lesquels les causes engendrent les maladies sont en nombre restreint. Il y a mille manières d'être malade ; il n'y a que quatre manières de devenir malade.

1° Certaines causes peuvent s'attaquer directement aux éléments anatomiques et troubler immédiatement leur nutrition. La maladie est alors ce que j'ai appelé une dystrophie autonome. Elle peut être produite par les agents mécaniques, physiques, chimiques. Elle a pour types le coup de soleil, le traumatisme, l'empoisonnement ;

2° Un autre groupe pathogénique comprend les maladies qui sont préparées, puis provoquées par un trouble préalable de la nutrition générale, tantôt héréditaire ou inné, tantôt acquis, qui est une disposition à la maladie, et qui, suivant que sa durée est plus ou moins grande, constitue la diathèse ou l'opportunité morbide ;

3° Un autre ordre de maladies relève de l'infection. Des organismes étrangers vivants font invasion dans l'économie humaine et la maladie résulte de la lutte entre les cellules animales et les agents infectieux ;

4° Enfin, les causes morbifiques extérieures ou internes peuvent ne produire la maladie que d'une façon indirecte, par la médiation du système nerveux. A ce procédé pathogénique se rapportent l'influence des perturbations morales, du froid, etc. De telles causes, si elles sont excessivement intenses, peuvent produire la maladie. Si elles sont modérées, elles peuvent encore la déterminer à la faveur, soit d'une excitabilité anormale du système nerveux, soit d'une vulnérabilité exceptionnelle des éléments anatomiques, c'est-à-dire d'un trouble préalable de la nutrition.

C'est que rarement ces quatre modes pathogéniques restent à l'état d'isolement ; très souvent ils se combinent. Il est rare, par exemple, qu'un traumatisme produise simplement une dystrophie autonome. Le plus souvent il éveille les réactions nerveuses qui provoquent la vascularisation, l'exsudation, etc. ; très souvent aussi il est l'occasion d'une infection. La goutte dépend assurément d'une altération préalable de la nutrition, mais le plus souvent elle ne se manifeste qu'à l'occasion d'une réaction nerveuse, d'un choc nerveux, choc moral, choc traumatique, choc de froid, choc génital. Il y a des maladies qui relèvent exclusivement de l'infection, la syphilis, par exemple ; mais, presque toutes les autres maladies infectieuses ont besoin pour se développer d'un consentement de l'organisme, d'une détérioration préalable, d'un trouble antécédent de la nutrition.

La connaissance de ces quatre processus permet de poser les grandes indications de la thérapeutique pathogénique quand elle est applicable, et elle ne l'est pas toujours. Elle a pour domaine exclusif les maladies où la cause est permanente comme les agents parasitaires des maladies infectieuses aiguës ou chroniques, comme les troubles préalables de la nutrition qui provoquent et entretiennent la goutte, le diabète, etc. Elle n'est pas sans emploi dans les maladies par réaction nerveuse, au moins quand l'incitation nerveuse n'agit qu'à la faveur d'une excitabilité anormale des centres nerveux ou d'une débilité de l'organisme. Elle est même parfois utile dans les dystrophies élémentaires autonomes, dans les empoisonnements par exemple, où elle active la dénutrition et les excrétions pour hâter l'élimination du poison ; mais elle ne saurait s'attaquer aux causes fugitives qui ne laissent après elles qu'un désordre généralement peu

durable, aux maladies produites exclusivement par l'action directe, sur les tissus, des agents physiques ou mécaniques.

Pour ne prendre que l'exemple le plus contesté, les maladies infectieuses réclament une thérapeutique pathogénique. En attendant la découverte de spécifiques, c'est-à-dire de substances capables d'entraver la vitalité des organismes infectieux, à des doses inoffensives pour les cellules humaines, il convient d'agir sur la nutrition générale pour modifier les qualités chimiques du milieu vivant qui sert d'habitat aux microbes, lesquels ne se développent volontiers que dans les organismes détériorés. Je ne vois qu'un agent infectieux qui pullule indifféremment dans les milieux humains, jeunes ou vieux, robustes ou chétifs, c'est celui de la syphilis. Contre celui-là heureusement nous avons un spécifique.

Des dangers des médicaments actifs dans les cas de lésions rénales.

On savait depuis longtemps que les reins albuminuriques éliminent mal les substances odorantes; on savait que certains poisons d'origine organique, que certaines matières excrémentitielles peuvent être retenues dans le sang quand les reins sont affectés du mal de Bright, et plusieurs théories de l'urémie sont fondées sur ce fait de l'imperméabilité rénale ; Cl. Bernard avait démontré que l'empoisonnement par le curare peut guérir si les reins sont libres, mais que la mort survient s'il y a eu préalablement néphrotomie ou ligature des uretères; Todd, Charcot, Roberts, Dickinson avaient signalé des cas d'empoisonnement par des doses modérées d'opium ou de mercure chez des malades albuminuriques. Après ces auteurs et instruit par la constatation de deux faits d'intoxication mortelle à la suite de l'emploi de doses minimes de mercure chez des malades dont les reins étaient malades, j'avais signalé dès 1873 dans mes leçons de clinique médicale et dans une communication à la Société de biologie, la nécessité de s'assurer de l'intégrité de la sécrétion rénale avant l'administration du mercure ou des médicaments qui deviennent facilement toxiques, de la digitale en particulier. Je formulai de nouveau ce précepte en 1876 à la Société de biologie, à l'occasion de mes études sur l'élimination des alcaloïdes par les urines. Je repris en 1877 des expériences et recueillis des faits chimiques qui confirmèrent la justesse de cette conclusion générale, que les médicaments actifs, même administrés à petite dose, peuvent devenir toxiques dans les cas où il y a une altération des reins.

Ces faits et ces expériences sont reproduits dans la thèse d'un de mes élèves, M. Chauvet (Paris, 1877). Les expériences ont été faites comparativement chez l'homme sain et chez des individus atteints de néphrite interstitielle ou simplement de rein sénile. On a étudié l'élimination du sulfate de quinine, du bromure de potassium, de l'iodure de potassium, de l'acide salycilique, de la fuschine. L'élimination chez les malades commence plus tard, dure plus longtemps et emporte une moindre quantité de l'agent médicamenteux.

J'ai constaté, à la suite de l'administration de 4 grammes de salicylate de soude, un état comateux, très grave, qui dura près d'une journée, chez un vieillard de quatre-vingt-un ans, non albuminurique, chez lequel l'autopsie démontra plus tard une rétraction excessive des reins. Deux fois j'ai constaté des symptômes inquiétants à la suite de l'administration de doses modérées de bromure de potassium chez des vieillards qui présentèrent plus tard les lésions anatomiques du rein sénile. De là cette conclusion que, chez le vieillard, même en l'absence d'albuminurie, on doit être très circonspect dans l'administration de certains médicaments actifs.

De l'emploi de la créosote vraie dans le traitement de la phthisie pulmonaire.

Dans ce travail, fait en collaboration avec le docteur Gimbert, j'ai cherché à reviser le jugement sommaire, prononcé, il y a plus de quarante ans, contre un médicament qui paraissait avoir donné quelques résultats avantageux pendant les premières années de son emploi. J'ai reconnu d'abord que, depuis bien des années, la créosote vraie, la créosote du goudron de bois avait disparu des officines, et que l'on n'employait plus qu'un mélange impur d'acide phénique n'ayant de la créosote que le nom. C'est avec la créosote de Reichenbach que j'ai fait les essais thérapeutiques et les expériences physiologiques dont les résultats sont consignés dans ce travail.

Administré à l'individu sain à la dose de 40 centigrammes par jour, en solution aqueuse au millième, la créosote ne modifie en rien la nutrition, et n'influence pas sensiblement la respiration, la circulation et la calorification. Le seul effet notable, c'est une diminution d'un tiers dans l'élimination de l'acide urique.

Administrée chez les phthisiques, à la même dose ou à des doses plus élevées, que j'ai portées jusqu'à 3 grammes 60, elle produit, dans les cas favo-

rables, la diminution de l'expectoration, puis la diminution de la toux, puis l'amélioration des signes physiques, et, comme conséquence de l'amélioration locale, l'apaisement de la fièvre, le relèvement des forces, tardivement la suppression des sueurs, et enfin l'arrêt de la consomption, même nn retour à l'embonpoint.

La créosote n'agit ni sur l'hémoptysie, ni sur la diarrhée, ni sur l'albuminurie.

Dans l'étude expérimentale que je poursuis actuellement chez les animaux qui ont subi l'inoculation du tubercule, j'ai réussi à injecter la créosote dans le tissu cellulaire, sans produire d'accidents locaux, à la condition de la dissoudre dans l'huile. A l'aide de cet excipient qui ne mouille pas les tissus, et qui, s'opposant à un contact immédiat, permet cependant une absorption graduelle, j'ai pu élever le degré de concentration des solutions jusqu'à 50 pour 100 sans produire ni eschare ni phlegmon. J'ai reconnu ainsi qu'on peut injecter 35 centigrammes de créosote par kilogramme du poids du corps sans provoquer d'accidents généraux, tandis que 70 centigrammes par kilogramme produisent une intoxication mortelle. (*Gazette hebd. de méd. et de chir.*, 1877.)

De l'action de l'acide salicylique sur la sécrétion urinaire.

J'ai recueilli chaque jour, pendant une période de vingt-sept jours, chez un adulte bien portant, les urines des vingt-quatre heures et dosé les principaux matériaux de cette sécrétion. J'ai ensuite administré pendant neuf jours le salicylate de soude, à la dose de 4 grammes par jour. Les urines ont été, pendant cette seconde période, recueillies et dosées de la même façon. De la comparaison des moyennes de ces deux périodes, il résulte :

Que la quantité des urines n'est pas sensiblement modifiée si l'on tient compte du liquide ingéré en même temps que le salicylate;

Que l'urée diminue de 16 pour 100, un kilogramme du corps éliminant par jour $0^{gr},286$, au lieu de $0^{gr},342$.

Que le chiffre des phosphates et des matières colorantes reste le même;

Que le poids total des matières solides, même en défalquant le poids de la totalité du sel ingéré, augmente de 19 pour 100, augmentation imputable à l'élévation du chiffre des matières extractives.

J'ai reconnu de plus que si le salicylate de soude n'est pas un diurétique, il

est cependant un agent puissant d'élimination. C'est la conclusion que j'ai cru pouvoir tirer de l'expérience suivante :

J'administre à un homme sain 40 centigrammes de fuchsine dont je suis l'élimination à chaque miction. Quand les urines ne renferment plus trace de la substance colorante, je fais absorber deux grammes d'acide salicylique. Les urines de la miction suivante renferment de nouveau de la fuchsine. Les dernières portions de la matière colorante retenues dans les tissus ont été éliminées à la faveur de l'acide salicylique. Ce fait a été communiqué à l'Académie de médecine par M. le professeur Sée. 1877.

Particularités de l'élimination des alcaloïdes dans les maladies des reins.

Tandis que l'adulte bien portant élimine par les urines le quart de la quinine ingérée, que l'élimination commence dix minutes après l'ingestion et est complète au bout de 90 heures, dans l'albuminurie, l'élimination est beaucoup moins abondante, elle commence plus tardivement et dure beaucoup plus longtemps. L'intensité de la lésion rénale accuse ces différences. (*Soc. de Biologie*, 1876.)

Durée de l'élimination du bromure de potassium.

J'ai constaté la lenteur de l'élimination du bromure de potassium, lenteur qui me paraît en rapport avec son action physiologique d'agent modérateur de la désassimilation. On retrouve encore le brome dans les urines d'un individu sain dix-neuf jours après la cessation de son emploi. (*Leçons sur l'exploration clinique des urines*, 1873.)

Augmentation de la production de l'urée sous l'influence de l'iodure de potassium.

J'ai signalé à diverses reprises l'action exercée par l'iodure de potassium sur la nutrition, et montré qu'il agit en activant la désassimilation et en augmentant la production de l'urée. Les expériences ont porté sur des individus sains et sur des malades.

J'en ai tiré des déductions thérapeutiques :

1° Contre-indication de l'iodure de potassium dans tous les cas d'azoturie. J'ai vu, en effet, l'azoturie reparaître dans le diabète après l'administration de ce médicament.

2° Utilité de l'iodure de potassium, dans les cas où il faut activer l'élimination de substances retenues dans l'organisme. (Applications à l'intoxication plombique et à l'intoxication mercurielle.) (*Cours de clinique médicale. Soc. de Biologie*, 1873.)

Diminntion de l'urée eons l'infinence dn bromure de potassium.

J'ai signalé la diminution de l'urée sous l'influence du bromure de potassium dans les cas d'azoturie, et en ai déduit le rôle antidéperditeur de ce médicament. Je l'ai employé avec avantage dans le diabète insipide. Cette particularité physiologique m'a conduit à supposer qu'il ne devait pas être substitué à l'iodure de potassium dans les cas où l'on se propose d'activer l'éliminatiou de substances fixées dans l'économie, telles que le plomb et le mercure. (*Cours de clinique médicale. — Soc. de Biologie.*)

La valériane, médioament d'épargne.

Des faits antérieurement connus, ceux de Trousseau en particulier, et de nouvelles observations qui me sont personnelles, prouvant l'action favorable de la valériane dans le diabète insipide, j'ai recherché quel élément de la maladie était primitivement influencé par ce médicament. J'ai reconnu qu'il diminuait, en premier lieu, l'élimination des substances azotées et qu'il ne réduisait la polyurie que secondairement. J'en ai conclu que la valériane est un modérateur de la désassimilation. Cette interprétation a été confirmée par des expériences nombreuses sur d'autres maladies qui s'accompagnent d'azoturie. Je l'ai étayée de renseignements relatifs à l'emploi hygiénique de la valériane par certaines peuplades, les Apaches et les Comanches, qui, avant de s'engager dans des expéditions longues et fatigantes, subissent une sorte d'entraînement par la valériane. (*Cours de clinique médicale. — Soc. de Biologie*, 1873.)

Observations d'hémoptyeie, traitée par la digitale à haute doee.

Indiquées dans la thèse de M. Reboul. (Paris, 1873.)

De la dilatation temporaire et progreesive par les bongies cylindro-coniqnee en gomme dans les rétréoisssments fibrenx ds l'œeophage.

C'est l'application à l'œsophage d'une des méthodes classiques de traitement des rétrécissements de l'urèthre. Cette méthode, dont on peut retrouver les élé-

ments isolés dans Vidal de Cassis et dans d'autres auteurs, n'avait pas encore été appliquée dans toute sa rigueur. Le procédé opératoire et les observations où la méthode a été appliquée se trouvent consignés dans la thèse de M. Lesbini. (Paris, 1873.) (*Cours de clinique médicale*, 1873.)

Nouvelle méthode balnéothérapique appliquée au traitement de la fièvre typhoïde.

J'ai imaginé et appliqué depuis plus de deux ans, au traitement de la fièvre typhoïde, une nouvelle méthode balnéo-thérapique, qui consiste dans l'emploi de bains tièdes lentement et méthodiquement refroidis tout en restant tièdes.

Les médecins qui ont vu plonger un typhique dans un bain froid et ont assisté au spectacle du frisson violent, terrible, qui s'empare de lui à un certain moment, ne peuvent, en général, se défendre d'une impression de pitié pour l'infortuné soumis à une médication qui est presque une torture. Il faut, pour appliquer rigoureusement cette méthode, une véritable sérénité d'âme, que peut donner seule la conviction de garantir presque au malade la guérison au prix de ces souffrances cruelles. En outre, on a remarqué que le bain froid augmente plutôt qu'il ne diminue, au moins au commencement du bain, la température du malade, probablement parce que l'olighémie cutanée produite par le resserrement de tous les vaisseaux tégumentaires au contact de l'eau froide empêche le sang des parties centrales de venir se refroidir à la surface.

L'action favorable des bains froids, qui n'est pas contestable, ne peut donc trouver son explication dans la réfrigération du corps. La méthode de Brand est utile probablement parce qu'elle provoque une réaction énergique du système nerveux; mais elle n'est pas un moyen de lutter directement contre l'hyperthermie. Au contraire, la balnéation tiède avec décroissance graduelle de la température, telle que je l'ai instituée, produit un abaissement presque constant de la température centrale des typhiques; c'est la médication antithermique par excellence. Le but que s'est proposé l'inventeur de cette méthode est de produire la réfrigération, tout en évitant au malade le choc nerveux si pénible que cause l'impression brutale de l'eau froide. La réfrigération s'obtient, parce que la température relativement élevée du bain au début ne provoque pas de spasme des vaisseaux cutanés et permet au sang de venir du centre du corps à la surface se rafraîchir graduellement dans la peau; il en résulte, par conductibilité,

par rayonnement, une importante et rapide soustraction de calorique à l'organisme.

Il est bon d'insister sur quelques précautions à prendre. L'eau qui remplit la baignoire doit être en quantité suffisante pour couvrir les épaules du malade assis dans le bain et ayant conservé sa chemise ; on lui évite ainsi tout refroidissement sur le haut de la poitrine. La baignoire doit être installée de façon à permettre l'addition d'eau chaude ou froide à volonté et l'écoulement de l'excès d'eau.

La température rectale du malade est prise avant le bain, et l'*eau est portée à une température inférieure seulement de deux degrés à celle du malade*. Si le malade a 40°, la température initiale du bain est 38°.

Puis, *de dix en dix minutes*, on abaisse d'*un degré* la température du bain *jusqu'à* 30°, température à laquelle le malade reste encore dix minutes dans l'eau ; ce qui fait que la durée du bain varie entre une heure et une heure quarante minutes, suivant l'élévation de la température initiale.

On retire alors au malade sa chemise mouillée, on l'essuie rapidement pour lui passer une chemise chaude et sèche; ensuite on l'enveloppe dans une couverture pour le reporter dans son lit, où il est chaudement couvert et réchauffé, s'il est nécessaire, ce qui est rare, par des boules d'eau chaude.

On commence à donner des bains dès que le diagnostic est posé et on les continue sans interruption jusqu'à ce que l'apyrexie soit définitive, c'est-à-dire jusqu'à ce que la température rectale ne dépasse plus 37°,5.

Les bains sont au nombre de huit par vingt-quatre heures; en les rapprochant un peu, dans l'après-midi et la soirée, on peut laisser reposer le malade entre deux et six heures du matin.

Vers la fin de la maladie, le nombre quotidien des bains est diminué ; il n'est plus quelquefois que de quatre, trois et deux bains par jour. Si l'on prend comme exemple un malade ayant eu une fièvre de dix-neuf jours, on récapitule qu'il a pris cent trente-quatre bains, et séjourné dans l'eau cent soixante-dix heures trente minutes, ou sept jours deux heures et demie.

AVANTAGES DE CETTE MÉTHODE DE BALNATION.

On évite aux typhoïsants la secousse nerveuse, les sensations douleureuses ou même simplement pénibles causées par les autres méthodes de balnéation. Le malade éprouve même au début une sensation agréable, ce n'est que vers 33°

qu'il trouve le bain frais; à 32° il le trouve froid, mais, comme on le retire à 30°, il n'a pas le temps d'accuser de souffrance véritable.

On obtient rapidement une diminution de la température.

La moyenne générale de l'*abaissement de la température produit par un bain*, sans tenir compte ni du septénaire, ni de l'heure du jour, est de neuf dixièmes de degré. Elle est moindre à la fin du premier septénaire et au commencement du second; du septième au dixième jour, c'est la période vraiment hyperthermique dans laquelle on doit se tenir pour satisfait d'un abaissement de quatre à cinq dixièmes; il n'y a pas même lieu de s'effrayer quand il n'est que de deux dixièmes ou même reste nul. Nous verrons que l'action médicamenteuse vient alors utilement à la rescousse.

Les effets produits sur le système nerveux par ces bains sont, on peut le dire, merveilleux. *La stupeur typhique n'existe pas*. A aucun moment, le malade ne perd la notion de ce qui se passe autour de lui, il répond avec lucidité aux questions et se préoccupe de son état avec une conscience étonnante. Les visiteurs qui peuvent assister à Lariboisière aux bains que prennent les malades, réunis dans une salle commune et chacun dans sa baignoire, sont surpris de les voir causer entre eux et soutenir souvent une conversation assez animée : «Ils parlent avec intérêt de leur maladie, de leur température, discutant même le nombre de dixièmes de degré qu'on aurait dû marquer sur leur feuille d'observations; à les voir, écrit avec raison Skinner, on ne dirait pas que les baignoires contiennent des typhoïsants. »

Un avantage marqué des bains est de *faire cesser l'insomnie* si pénible pour les typhiques; le malade, aussitôt remis dans son lit, s'endort, et il profite surtout du sommeil de la nuit. Aussi ne les baigne-t-on pas de deux heures à six heures du matin pour les laisser reposer.

La modification des symptômes graves, *délire, ataxie*, carphologie même, est des plus remarquables; j'ai vu disparaître, après trois ou quatre bains, des secousses musculaires tétaniformes et des soubresauts tendineux caractéristiques d'un état cérébro-spinal des plus inquiétants.

L'appareil circulatoire est aussi influencé favorablement. Le nombre des révolutions cardiaques est constamment diminué, le pouls demeure plein et régulier pendant le bain, il n'est passagèrement petit et serré qu'à la fin du bain quand le malade commence à éprouver une sensation de froid.

Mais les effets les plus frappants des bains sont la *disparition absolue et ra-*

pide de la sécheresse de la langue et de la bouche, et des fuliginosités des dents et des lèvres. Quand un typhique arrive avec cette langue rôtie et fissurée et ces dents revêtues d'un dépôt noirâtre adhérent si caractéristiques de l'état typhoïde, on peut être certain que vingt-quatre heures plus tard la langue sera humide, puis rose, étalée et lisse. La salive devient plus abondante et plus fluide. La *soif* est incontestablement *diminuée.*

L'influence des bains sur la peau n'est pas moins favorable. Les téguments perdent leur sécheresse, et, même avec une température élevée, cessent de donner à la main la sensation de chaleur mordicante. *Le teint n'est pas jaune et terreux*, chez les malades soumis à la balnéation tiède prolongée ; la peau des joues est blanche et même rosée.

Pour la même raison, c'est-à-dire l'activité circulatoire de la peau et l'augmentation de sa vitalité, *les eschares sacrées et trochantériennes sont extrêmement rares.*

Enfin les statistiques montrent que la méthode balnéothérapique des bains tièdes réitérés et progressivement refroidis abrège la durée de la fièvre typhoïde, diminue la fréquence. la durée et la gravité des rechutes, et par suite la mortalité.

Emploi de la quinine comme moyen auxiliaire. — Lorsque, malgré l'emploi des bains, la température ne diminue pas suffisamment, ou quand se produisent de brusques élévations thermiques, on a dans la quinine un frein de réserve contre l'hyperthermie.

J'ai renoncé à employer la quinine d'une façon continue ; l'expérience a démontré qu'une dose élevée de ce médicament produit un effet assez durable pour qu'on puisse se dispenser d'y revenir à bref délai ; cette durée de l'effet antithermique est d'environ soixante-douze heures.

Je prescris donc, *pendant les deux premiers septénaires, et seulement lorsque la température rectale atteint 40° le matin ou 41° le soir, 2 grammes de sulfate de quinine*, qui sont administrés *en quatre doses, à une demi-heure d'intervalle.* Dans le *troisième septénaire*, c'est 1 gr. 50 qu'on administre dans les mêmes conditions, puis 1 gramme dans le *quatrième septénaire et au delà.*

On n'administre pas une nouvelle dose de quinine avant que *trois jours* se soient écoulés.

Du huitième au onzième jour, il en est du pouvoir antithermique de la quinine comme de celui des bains, il est à son minimum.

Cette méthode balnéothérapique présente-t-elle quelques inconvénients? — Ceux qu'on peut relever à son actif sont franchement bien peu graves.

Le principal est la *macération de l'épiderme* des mains et des pieds, chez les travailleurs dont la couche cornée est épaisse et dure; chez les femmes et les jeunes sujets, cet inconvénient est presque nul. Lorsque l'épiderme s'est flétri et ratatiné, il devient le siège de petites fissures, qui peuvent provoquer dès le troisième ou le quatrième jour des bains un *gonflement douloureux des ganglions axillaires;* au bout d'une quinzaine de jours eoviron, quelquefois plus tôt, quelquefois jamais, apparaissent des *collections purulentes*, *sous-épidermiques* presque toujours, quelquefois *sous-dermiques*, qui ne causent pas de douleurs au malade, ou lui en causent si peu qu'il ne s'en aperçoit que par hasard et que c'est au médecin à les dépister par une recherche minutieuse.

Il est très important de s'en apercevoir le plus tôt possible, car, si on donne issue par un coup de lancette au pus, dès qu'il est collecté, la cicatrisation est d'une rapidité très grande, tandis que le décollement se fait de même avec une très grande rapidité, si on oublie d'ouvrir l'abcès En pareil cas, on peut voir se former aux doigts des panaris profonds. Après les extrémités, c'est le voisinage du sillon interfessier qui est le plus souvent le siège des abcès. Quand on a fait l'incision de l'abcès, il est bon de panser la petite plaie avec un topique antiseptique, et le meilleur a paru être la vaseline iodoformée.

Il ne faut pas incriminer uniquement la balnéation tiède à propos de ces abcès; la macération épidermique est aussi le résultat des bains froids; d'ailleurs, des abcès et des furoncles multiples apparaissent souvent au moment de la convalescence sans aucun traitement hydriatique.

La *multiplicité* et la *longue durée* des bains ont aussi pour inconvénient de déterminer chez certains malades nerveux, et surtout chez certaines femmes hystériques, un tel *agacement*, qu'après avoir protesté énergiquement contre leur mise dans le bain, ils s'y agitent, s'y plaignent et s'y tourmentent tellement que leur température *s'abaisse à peine*, et que, dans quelques cas très exceptionnels, chez des femmes d'une indocilité extrême, on l'a vue même *s'élever de quelques dixièmes*. Le plus souvent, des paroles d'encouragement, prodiguées à propos, ont raison de l'impatience du malade. Si on ne réussit pas à le calmer, il y a lieu de suspendre provisoirement la balnéation, à condition que l'hyperthermie ne soit pas excessive, et c'est rarement le cas, puisque le malade ne se

révolte guère contre la continuité de la balnéation qu'après avoir passé la période vraiment dangerense par l'élévation thermique; après une suspension d'une demi-journée ou d'une journée, on pourra toujours reprendre la balnéation.

Comme CONTRE-INDICATIONS FORMELLES à l'emploi des bains, je ne vois guère que : 1° les attaques syncopales survenant pendant ou immédiatement après le bain; — 2° l'hémorrhagie intestinale; — 3° la perforation de l'intestin et la péritonite. — La *syncope* s'est montrée quelquefois chez certains malades qui avaient une extrême appréhension du bain, et chez d'autres qui étaient atteints d'une affection cardiaque antérieure.

L'apparition des règles chez les femmes n'est pas une contre-indication formelle à la continuation des bains, si la malade ou son entourage n'en conçoivent pas une crainte exagérée. L'intercurrence du rhumatisme articulaire vrai, chose rare, peut être une cause de suspension. Les complications thoraciques graves et durables, telles que l'hépatisation pneumonique ou la pleurésie (si exceptionnelle), motivent une interruption des bains; mais, au contraire, la simple congestion hypostatique, habituelle dans la fièvre typhoïde, se trouve amendée rapidement par l'emploi des bains.

Traitement antiseptique des maladies infectieuses aiguës. (Congrès médical de Copenhague, séance du 14 août 1884, et *Revue de médecine*, novembre 1884.)

Dans ce travail j'ai cherché à réfuter le sophisme qui consiste à dire que, dans les maladies médicales, l'agent infectieux se trouvant dans l'intimitée des tissus, il faudra pour l'atteindre imprégner toute l'économie de la substance antiseptique qui tuera le malade avant de tuer le microhe. J'ai fait remarquer : 1° que telle substance inoffensive en général et même indispensable pour l'homme, comme l'oxygène, pouvait détruire toute une catégorie de microbes, les anaérobies; 2° que certains microbes vivent dans des solutions ou d'autres microbes perdent toute activité; 3° que dans quelques affections médicales (dysentérie, choléra, dipthérie, etc.), le microbe, pour un temps au moins, était limité à une surface et pouvait être atteint localement, ainsi qu'on le fait en chirurgie et en obstétrique, sans imprégnation de tout l'organisme par la substance antiseptique. Le mercure dans la syphilis, le sulfate de quinine dans la malaria, agissent du reste vraisemblablement comme spécifiques.

Toutefois, les recherches de laboratoire doivent précéder et préparer l'appli-

cation clinique de l'antisepsie médicale. On peut, comme je l'ai fait, pour plusieurs microbes étudier l'influence de certaines substances sur la vitalité des bactéries en déposant ces substances dans les bouillons de culture. On peut et on doit aussi déterminer l'équivalent thérapeutique des corps que l'on veut employer. J'entends par équivalent thérapeutique d'un médicament la quantité comptée par kilog. du poids de l'animal qui, injectée dans le sang, ne détermine pas de phénomènes toxiques, mais au delà de laquelle l'intoxication se produirait. J'ai fait cette estimation préalable pour un certain nombre de substances antiseptiques.

Voici les équivalents thérapeutiques de quelques-unes de ces substances :

Acide phénique.	5 centigr. par kilog.
Créosote	5 centigr. par kilog.
Acide salicylique	40 centigr.
Aniline.	1 centigr.
Fuchsine.	4 centigr.
Sulfate de quinine.	5 centigr.
Résorcine.	4 centigr.
Kairine.	8 centigr.

Le borate de soude donne des secousses à partir de 94 centigr. par kilog. On ne peut dépasser 2 gr. 80 par kilog. A cette dose l'animal ne meurt pas de suite, mais une polyurie abondante causée par la substance injectée provoque la mort ultérieurement. Le biiodure de mercure à la dose de 8 milligr. semble inoffensif sur le moment, mais tue dans la suite.

Je dois dire que toutes ces expériences ont été faites sur le lapin et toutes par la méthode des injections intra-veineuses. Je dois dire aussi que j'avais au préalable déterminé les équivalents thérapeutiques des liquides dissolvants : eau, alcool, glycérine. Voici ces équivalents :

1° Eau distillée : on peut aller jusqu'à 90^{cc} par kilog. sans accidents sérieux ; 120^{cc} tuent l'animal ;

2° Alcool : on peut injecter jusqu'à 0^{cc},6 par kilog. d'alcool absolu. A mesure qu'on y ajoute de l'eau on peut injecter plus d'alcool. La dilution la plus favorable est celle dans laquelle 20 volumes d'alcool absolu sont dissous dans 80 volumes d'eau. Avec cette solution on a un début de somnolence à 1^{cc},45 d'alcool par kilog. ; au delà de 3^{cc} la mort est à craindre ;

3° Glycérine : la solution aqueuse doit contenir moins de 50 pour 100 de glycérine ; à 5cc par kilog. l'animal a de la trémulation. A 14cc il meurt et la rigidité cadavérique est précoce.

A côté de l'antisepsie médicale générale, il est des circonstances où l'on peut faire en médecine de l'antisepsie locale. Une de ces circonstances se présente dans la fièvre typhoïde, maladie au cours de laquelle j'ai cherché à établir l'antisepsie de l'intestin. J'ai d'abord administré à mes malades le charbon à la dose de 80 à 100 gr. par jour et associé à la glycérine. J'ai par ce moyen fixé la plus grande partie des produits de fermentations intestinales, fermentations attribuables aux ferments figurés.

Plus tard, pour m'opposer à ces fermentations, j'ai associé l'iodoforme au charbon. L'iodoforme réalise certaines conditions que je juge nécessaires pour l'antisepsie intestinale, à savoir que, n'étant que peu soluble, il puisse arriver à l'extrémité de l'intestio, de façon à faire sentir son action dans toute la longueur du tube intestinal, de façon aussi, vu sa non-absorption, à ne pas produire d'intoxication dans le cas où on devrait employer des doses élevées.

A la suite de cette médication on voit diminuer beaucoup les microbes, on voit diminuer considérablement la toxicité des matières fécales. J'ai pu injecter sans accident l'extrait de 208 gr. alors que l'extrait de 17 gr. à 45 gr. à l'état normal tue un kilog. d'animal. D'autre part, les matières sont sans aucune odeur, la toxicité des urines est diminuée, les malades ont la langue humide, le teint de la peau reste clair, les escbares sacrées ne se produisent pas ou beaucoup moins souvent, les ulcérations intestinales sont plus nettes ; enfin la mortalité géuérale de la fièvre typhoïde s'abaisse. Je ferai remarquer qu'en employant cette métbode, il faut veiller à la non-accumulation du charbon dans l'intestin. Ce même procédé d'antisepsie intestinale, je l'ai appliqué à d'autres affections s'accompagnant d'oligurie et d'imperméabilité du rein, afin de diminuer les produits toxiques de l'intestin.

Quant à l'application directe de l'antisepsie médicale générale, je l'ai tentée expérimentalement dans le charbon bactéridien et dans la septicémie de Charrin sans avoir obtenu jusqu'à ce jour de résultats suffisants.

Depuis la publication de ce travail sur l'antisepsie médicale, j'ai déterminé, avec la collaboration de M. le docteur Tapret, les équivalents thérapeutiques et les effets physiologiques d'un grand nombre de corps.

J'ai également réalisé l'antisepsie médicale à l'aide de la naphtaline. J'ai

enfin entrepris un certain nombre d'expériences pour déterminer les doses que l'on pouvait faire ingérer sans accidents aux animaux, en utilisant l'iodoforme, la naphtaline, le méthylnaphtol, le naphtol, etc.

Toxicité de certaines substances médicamenteuses.

Pour faire suite à mes premières recherches sur les équivalents thérapeutiques des médicaments, j'ai entrepris en collaboration avec M. Tapret de déterminer expérimentalement la dose à laquelle les divers agents solubles de la matière médicale, injectés dans une veine périphérique, amènent la mort d'un kilogramme de matière vivante.

Nous avons reconnu que pour obtenir les résultats constants qu'on est en droit d'exiger de cette méthode d'investigation, il faut opérer avec des substances assez diluées, et dans tous les essais faits avec un médicament, se servir toujours d'une solution au même titre injectée avec la même vitesse.

Substance essayée.	Titre de la solution.	Dose mortelle pour 1 kil.
Potasse	2 p. 1000	0gr,125
Chlorure de potassium	1 p. 180	0gr,18
Carbonate de potasse	1 p. 200	0gr,19
Bicarbonate de potasse	1 p. 100	0gr,08
Tartrate de potasse	1 p. 200	0gr,24
Nitrate de potasse	1 p. 200	0gr,17
Chlorate de potasse	1 p. 100	0gr,16
Bichromate de potasse	1 p. 200	0gr,09
Bromure de potassium	1 p. 100	0gr,25
Soude	5 p. 1000	0gr,39
Arséniate de soude	5 p. 1000	0gr,225
Azotite de soude	2 p. 100	0gr,89
Azotate de soude	4 p. 100	2gr,30
Sulfite de soude	1 p. 6	2gr,03
Hyposulfite de soude	15 p. 100	3gr,90
Oxalate de soude	1 p. 200	0gr,10
Pyrophosphate de soude	2 p. 24	2gr,25
Hypophosphite de soude	1 p. 20	2gr
Phosphate de soude	1 p. 15	3gr,03
Sulforinate de soude	1 p. 6	4gr,20
Lactate de soude	1 p. 6	3gr,01
Citrate de soude	5 p. 100	0gr,70
Tartrate de soude	5 p. 100	0gr,95

Substance essayée.	Titre de la solution.	Dose mortelle pour 1 kil.
Chlorate de soude	1 p. 20	0gr,40
Bromure de sodium	1 p. 10	5gr,50
Salicylate de soude	4 p. 100	0gr,90
Carbonate de soude	1 p. 25	3gr
Bicarbonate de soude	4 p. 100	1gr,75
Chrolate de soude	2 p. 100	0gr,540
Choléate de soude	2 p. 100	0gr,46
Tartrate de potasse et de soude	5 p. 150	0gr,64
Tartrate de fer et potasse	5 p. 150	0gr,38
Tartrate de fer et ammoniaque	5 p. 150	0gr,49
Pyrophosphate de fer citro-ammoniacal	1 p. 100	0gr,36
Chlorure de fer et d'ammonium	2 p. 100	0gr,50
Citrate de lithine	1 p. 100	0gr,254
Carbon. d'ammoniaque	1 p. 100	0gr,24
Acétate d'ammoniaque	1 p. 100	0gr,28
Sulfate d'ammoniaque	2 p. 100	0gr,38
Valérianate d'ammoniaque	1 p. 100	0gr,67
Bromure d'ammonium	2 p. 100	0gr,85
Chlorhydrate d'ammoniaque	1 p. 100	0gr,38
Azotate d'ammoniaque	1 p. 100	0gr,35
Citrate de fer	2 p. 100	1gr,51
Tartrate de fer	2 p. 100	1gr,34
Iodure de fer	5 p. 400	0gr,88
Perchlorure de fer	3 p. 240	0gr,57
Lactate de fer	2 p. 100	1gr,60
Sulfate de fer desséché	1 p. 100	0gr,29

On remarquera dans cette liste combien les sels de potasse sont plus toxiques que les sels de soude.

Je signale quelques effets non encore signalés à ma connaissance : une salivation extrêmement intense sous l'influence de l'hyposulfite de soude ; une polyurie très marquée avec le sulfurinate de soude, phénomène que je n'ai observé à ce degré qu'avec le borate de soude, l'urée et la glycose.

Pour quelques substances minérales j'ai reconnu exceptionnellement que leur toxicité est moindre quand on les injecte par une veine intestinale que quand on les introduit par une veine périphérique. Le lactate de fer est arrêté en partie par le foie à la façon des alcaloïdes.

Antiseptiques insolubles.

J'ai institué quelques expériences pour savoir quelle était l'action de certains antiseptiques insolubles tels que le méthylnaphtol B, le naphtol, la naphtaline et l'iodoforme.

J'ai expérimenté sur le microbe qui donne naissance dans les bouillons stérilisés à la pyocyanine, et j'ai reconnu que pour empêcher toute trace de développement de cet organisme, il fallait par litre :

1 gr. 62 de méthylnaphtol,
1 gr. 62 d'iodoforme,
0 gr. 81 de naphtol,
1 gr. 62 de naphtaline.

J'ai expérimenté avec des antiseptiques insolubles, parce que ce sont eux, pour des raisons exposées ailleurs, que j'emploie lorsque je veux réaliser l'antisepsie intestinale.

Les doses indiquées sont les mêmes pour le naphtol, l'iodoforme et la naphtaline, mais je n'indique là que les doses qui empêchent tout développement, alors même qu'on observe les cultures pendant 8 jours. Dès le second ou le troisième jour à l'état normal, le microbe de la pyocyanine révèle son développement dans les bouillons par l'apparition de la coloration caractéristique que l'on sait.

Malgré l'identité des doses que j'indique, on peut, en suivant jour par jour les intensités variables d'ailleurs des colorations des bouillons qui sont contenues dans des ballons dans lesquels on a déposé et le microbe en question et les antiseptiques ci-dessus à des doses inférieures à celles qui empêchent tout développement, on peut, dis-je, en suivant ces colorations, reconnaître des différences dans le pouvoir antiseptique des corps employés.

J'ai également fait ingérer ces antiseptiques insolubles à des lapins. J'ai obtenu des résultats peu constants. Je crois cependant avoir établi que l'on pouvait donner à un lapin 1gr,38 et 1gr,56 de méthylnaphtol par kilog. en une fois sans l'incommoder. Pour l'iodoforme, il faut descendre à des doses très faibles, à 10 centigr., à 8 centigr., à 3 centigr. par kilog. pour ne pas avoir d'accidents.

En faisant avaler chaque jour pendant 15 jours de 47 centigr. à 60 cen-

tigr. de naphtaline par jour et par kilog. à un lapin, j'ai observé un amaigrissement progressif et rapide.

Dans une autre série d'expériences, j'ai pu faire ingérer $0^{gr},48$, puis $1^{gr},60$ à $1^{gr},72$ de naphtaline par jour et par kilog., sans produire d'amaigrissement bien sensible.

Le naphtol donné en une fois à la dose de $1^{gr},66$ par kilog. ne produit pas d'accident. Si on administre cette substance à la dose 1 gr. à $1^{gr},30$, par kilog. et par jour, pendant 16 jours, on produit de l'amaigrissement et la mort.

A la dose de $0^{gr},55$ par kilog. et par jour, l'animal va bien au bout de 8 jours.

Dans de nouvelles expériences faites en collaboration avec M. Charrin, j'ai reconnu que, quand on administre au lapin la naphtaline à dose élevée, on provoque l'apparition de la cataracte.

Paris. — Typ. Pillet et Dumoulin, 5, rue des Grands-Augustins.